

Contributing to a sustainable society

# RIKEN CSRS Annual Report 2021



<https://www.csrs.riken.jp>

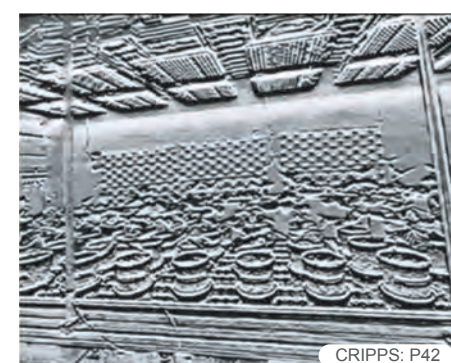
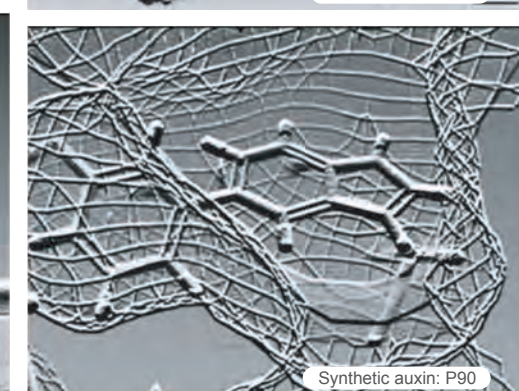
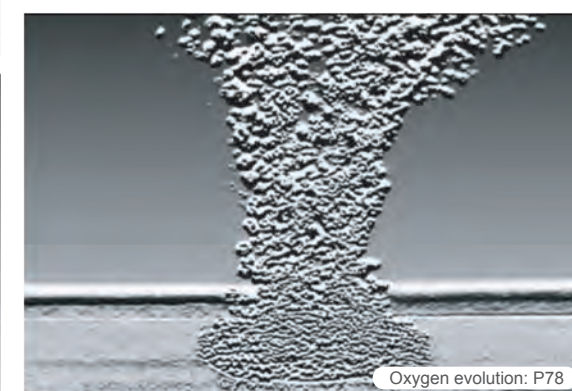
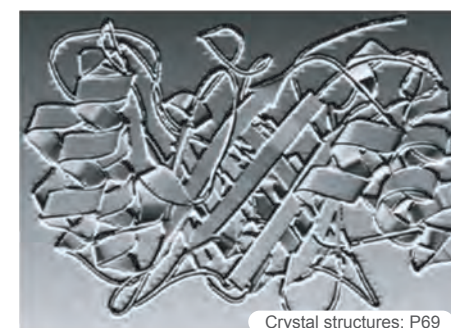
理化学研究所  
環境資源科学研究センター

RIKEN Center for Sustainable Resource Science

〒230-0045 神奈川県横浜市鶴見区末広町1丁目7番22号

1-7-22 Suehiro-cho, Tsurumi-ku, Yokohama, Kanagawa 230-0045 Japan

Email : [csrs@riken.jp](mailto:csrs@riken.jp)





環境負荷の少ない「モノづくり」を理念に  
「課題解決型」研究で、持続的社会的実現に貢献します

環境資源科学研究センターは2013年の設立以来、植物科学、ケミカルバイオロジー、触媒化学、バイオマス工学の異分野融合によって持続的な社会の実現に向け、先導的な役割を果たしてきました。

持続可能な開発目標 (SDGs) および温室効果ガス排出ゼロを目指す「パリ協定」を指標とし、環境問題や食料問題の解決に資する新しい研究分野となる「環境資源科学」の確立を目指して、5つのフラッグシッププロジェクト「革新的植物バイオ」「代謝ゲノムエンジニアリング」「先進触媒機能エンジニアリング」「新機能性ポリマー」「先端技術プラットフォーム」を推進しています。さらに2022年度より新規プロジェクトとなる「共生・環境ソリューションズ」を開始します。

環境負荷の少ない「モノづくり」を理念に「課題解決型」研究を推進し、持続的社会的実現に貢献することで、人類が健康で豊かな生活を送ることのできる地球の未来をリードしていきます。

センター長 斉藤 和季



Contributing to a sustainable society through research oriented  
towards “problem-solving” based on the concept of developing  
manufacturing methods with reduced environmental impact

Since its establishment in 2013, RIKEN Center for Sustainable Resource Science (CSRS) is a leader in creating a sustainable society through transdisciplinary integration of plant science, chemical biology, catalytic chemistry, and biomass engineering.

Using the Sustainable Development Goals (SDGs) and the Paris Agreement on achieving zero greenhouse gas emissions as guidelines, we are promoting five flagship projects; “Innovative Plant Biotechnology”, “Metabolic Genome Engineering”, “Innovative Catalysts”, “Leading-edge Polymers”, and “Advanced Research and Technology Platforms”. In addition, a new project "Integrative Symbiological Solutions" started in FY2022.

We aim to establish the new research field of “sustainable resource science” that will contribute to solving environmental problems and food-related issues. Our ultimate goal is to create a future world in which people can continue to live healthy and prosperous lives by carrying out “problem-solving” research and contributing to a sustainable society based on the concept of developing manufacturing methods with reduced environmental impact.

Kazuki SAITO  
Director, CSRS

目次 Contents

座談会 ― 新フラッグシッププロジェクト ―	4
Round-table talk on the new flagship project	
センター紹介／研究体制	8
About CSRS / Research Structure	
フラッグシッププロジェクト／部門	
Flagship Projects / Divisions	
革新的植物バイオ	12
Innovative Plant Biotechnology	
代謝ゲノムエンジニアリング	14
Metabolic Genome Engineering	
先進触媒機能エンジニアリング	16
Innovative Catalysts	
新機能性ポリマー	18
Leading-edge Polymers	
先端技術プラットフォーム	20
Advanced Research and Technology Platforms	
創薬・医療技術基盤連携部門	22
Drug Discovery Platforms Cooperation Division	
理研・マックスプランク連携研究部門	23
RIKEN-Max Planck Joint Research Division for Systems Chemical Biology	
国際連携／国内連携／連携大学院	24
International / Domestic Collaborations / Cooperative Graduate Schools	
産業連携／理研所内連携	26
Industrial / RIKEN Internal Collaborations	
CSRS大学院生教育プログラム／ダイバーシティ推進の取り組み	27
CSRS Graduate Student Training Program / Activities for Diversity	
プレスリリースハイライト	28
Press Release Highlights	
プレスリリース	29
Press Releases	
受賞	32
Awards	
セミナー	34
CSRS Seminars	
ニュース&イベント	36
News & Events	
CSRS タスクフォース	38
CSRS Task force	
研究室紹介	
Laboratories	
革新的植物バイオ / Innovative Plant Biotechnology	
合成ゲノミクス研究グループ	40
Synthetic Genomics Research Group	
機能開発研究グループ	42
Gene Discovery Research Group	
植物免疫研究グループ	44
Plant Immunity Research Group	
植物ゲノム発現研究チーム	46
Plant Genomic Network Research Team	
細胞機能研究チーム	48
Cell Function Research Team	
植物共生研究チーム	50
Plant Symbiosis Research Team	
バイオ生産情報研究チーム	52
Bioproductivity Informatics Research Team	
適応制御研究ユニット	54
Dormancy and Adaptation Research Unit	
環境応答研究ユニット	56
Environmental Response Research Unit	
代謝ゲノムエンジニアリング / Metabolic Genome Engineering	
細胞生産研究チーム	58
Cell Factory Research Team	
統合メタボロミクス研究グループ	60
Metabolomics Research Group	

代謝システム研究チーム	62
Metabolic Systems Research Team	
環境代謝分析研究チーム	64
Environmental Metabolic Analysis Research Team	
植物脂質研究チーム	66
Plant Lipid Research Team	
天然物合成研究ユニット	68
Natural Product Biosynthesis Research Unit	
先進触媒機能エンジニアリング / Innovative Catalysts	
先進機能触媒研究グループ	70
Advanced Catalysis Research Group	
触媒・融合研究グループ	72
Catalysis and Integrated Research Group	
機能有機合成化学研究チーム	74
Advanced Organic Synthesis Research Team	
グリーンナノ触媒研究チーム	76
Green Nanocatalysis Research Team	
生体機能触媒研究チーム	78
Biofunctional Catalyst Research Team	
新機能性ポリマー / Leading-edge Polymers	
バイオプラスチック研究チーム	80
Bioplastic Research Team	
バイオ高分子研究チーム	82
Biomacromolecules Research Team	
先端技術プラットフォーム / Advanced Research and Technology Platforms	
ケミカルゲノミクス研究グループ	84
Chemical Genomics Research Group	
ケミカルバイオロジー研究グループ	86
Chemical Biology Research Group	
分子リガンド標的研究チーム	88
Molecular Ligand Target Research Team	
分子生命制御研究チーム	90
Molecular Bioregulation Research Team	
メタボローム情報研究チーム	92
Metabolome Informatics Research Team	
分子構造解析ユニット	94
Molecular Structure Characterization Unit	
生命分子解析ユニット	96
Biomolecular Characterization Unit	
質量分析・顕微鏡解析ユニット	98
Mass Spectrometry and Microscopy Unit	
化合物リソース開発研究ユニット	100
Chemical Resource Development Research Unit	
創薬・医療技術基盤連携部門 / Drug Discovery Platforms Cooperation Division	
創薬ケミカルバンク基盤ユニット	102
Drug Discovery Chemical Bank Unit	
創薬シード化合物探索基盤ユニット	104
Drug Discovery Seed Compounds Exploratory Unit	
創薬化学基盤ユニット	106
Drug Discovery Chemistry Platform Unit	
国際連携	
理研・マックスプランク連携研究部門 / RIKEN-Max Planck Joint Research Division for Systems Chemical Biology	
バイオプローブ研究グループ	108
Bioprobe Research Group	
バイオプローブ応用研究ユニット	110
Bioprobe Application Research Unit	
理研・KRIBB 連携研究ユニット	112
RIKEN-KRIBB Joint Research Unit	
2022年度 組織図	114
FY2022 Organization	
SDGs への貢献に向けた研究活動に関する寄附金について	115
Donation to support RIKEN CSRS activities for SDGs	



# 座談会 — 新フラッグシッププロジェクト —

## Round-table talk on the new flagship project



**斉藤** 2022年度4月から、環境資源科学研究センター（以下CSRS）の新たなフラッグシッププロジェクト「共生・環境ソリューションズ」がスタートします。本日の座談会はその立ち上げの経緯や概要、研究計画、展望などをテーマにしたいと思います。まずはこのプロジェクトに先立ち、2017～2021年度で展開した理研の横断型プロジェクトiSYM(Integrated Symbiology: 共生生物学)をめぐる、共生・環境ソリューションズのプロジェク

### 横断型プロジェクト iSYMの意義

**白須** iSYMプロジェクトは「環境と農業の共生学」「人間と動物の共生学」「ネクスト・ジェネレーション・テクノロジー」の3つの柱で活動してきました。これまで私たちCSRSは環境と農業の共生学に深くかかわってきました。理研には腸内細菌や皮膚微生物叢（マイクロバイオーム）など、人間と生物の共生にかかわる研究者も多数いますので、その方たちと一緒に研究を進めようということ

で始まりました。「環境と農業」では、窒素固定をして大気中の窒素を肥料にすることができる微生物、地層の栄養物を植物に与えることができるカビやリン酸などの地層物などをターゲットにして研究が進展しました。土壌中や根のまわりにいる微生物は、腸内細菌に比べて非常に多様性が高く、ある意味ではとてもチャレンジングな分野でした。

「人間と動物」では、人間はもとより動物や家畜類の腸内細菌を研究テーマとしました。実は昆虫などでも腸内細菌を殺してしまうと、その昆虫は死んでしまうぐらい腸内細菌は重要な菌です。プロバイオティクスヨーグルトをご存知かと思いますが、それらのメーカー企業なども大きくかかわって

いまして、微生物叢の研究は産業に対してもインパクトを与えたと思っています。「ネクスト・ジェネレーション・テクノロジー」は理研が特に力を入れていまして、人間の腸内細菌をすべて解析するメタゲノム・プロジェクトをけん引するシークエンス技術や、微生物を単離する技術、それを可視化する技術などを複合して、異なる宿主の共生微生物研究が進みました。これまでになかった新たな領域を切り拓いたと思っています。つまり、今までは、単離できない絶対寄生になっている微生物群は、生物界のダークマター（暗黒物質）というか、その存在が明らかではなかったんですね。それが微生物叢としてゲノムをシークエンスすると、そこにいることが初めてわかる。見えなかったものが見えてくる。これはiSYMプロジェクトの意義のひとつと言えます。新たにスタートする共生・環境ソリューションズは、この分野をある意味で尖らせて、さらに研究を進めたいと考えています。

**斉藤** 単離しては生きていけないけれど、生物としては存在している。このことは種の定義に根源的な問いを投げかける可能性もあります。

### 共生・環境ソリューションズの設立経緯

**斉藤** 続いて私から共生・環境ソリューションズの立ち上げの経緯についてお話ししたいと思います。このフラッグシッププロジェクトをスタートするうえでは、外的な要因と内的な要因があります。

外的な要因の一つとして、iSYMプロジェクトの終了による横断プロジェクトの見直しがあります。今後は中長期計画目標の達成に向けて、各センターでさらなる研究推進が期待されており、横断プロジェクトで確立できた連携ネットワークや研究基盤、研究環境、白須さんがお話しされた高速の大量シークエンスの技術などを積極的に活用し維持していこうという考えです。もう一つは、2019年度の独立行政法人評価における審議会・部会からのご意見です。私たちのセンターに対して「環境資源科学研究として、植物学と化学からアプローチするセンターの重要性はSDGsの観点からもより高くなっている」と考える。テーマの重要性も少しずつ変わっている可能性もあるので、具体的な研究テーマの見直しを適当な時期にすることも意味があるのではないかと

のコメントが寄せられ、これを尊重していきたいと考えています。内的な要因としては、iSYMに代表される現在の5つのフラッグシッププロジェクトの枠内に収まらない、横断的な新しい研究分野や技術がセンター内で展開してきたということです。特に植物／微生物の共生とか、植物／植物や微生物／微生物の相互作用、もっと広くいうと、生物と環境との相互作用、単離されていない生物同士の相互作用、環境での相互作用についての研究分野が進展してきました。そこではセンターのメンバーが重要な役割を果たして、今日、出席していただいている白須副センター長、林チームリーダー、菊地チームリーダー、高橋ユニットリーダーが主要な推進者です。既存のフラッグシッププロジェクトを橋渡しするプロジェクトを立ち上げるには、ちょうど良い時期に来ているのではないのでしょうか。アドバイザリー・カウ

ンシルからも、橋渡しプロジェクトの期待が寄せられています。こうした外的な要因、内的な要因から、まさに時宜になって、非常にスムーズに共生・環境ソリューションズを立ち上げることに

なりました。では、順番に個別の研究計画、展望などをお話しいただけますか。

### 研究計画

**白須** 私の研究グループでは、今まで植物に付く病原体に着目し、それに対する植物の免疫システムの研究に取り組んできました。そこでわかってきたのは、植物の根や葉には非常に多くの微生物が存在し、共生しているということ。もちろん、これは昔から知られていましたが、微生物の種類が膨大で単離するのも難しく、研究は非常に難しかった。それが微生物叢研究が進み、どのような微生物がいるかがわかってきました。そして植物は光合成で得た糖や炭素源を自分のまわりで飼っている微生物に供給し、自



CSRSセンター長  
斉藤 和季



CSRS副センター長  
(プロジェクトリーダー)  
白須 賢



チームリーダー  
(副プロジェクトリーダー)  
林 誠



チームリーダー  
(副プロジェクトリーダー)  
菊地 淳



ユニットリーダー  
高橋 俊二

分の体を防御するための抗生物質のような多様な化合物をつくらせていることも明らかになってきました。自分の身を他の生命体を使って守っているのです。

では、それらはどのような化合物なのか、微生物は植物とどのようなコミュニケーションをとっているのか。微生物同士もそれぞれ闘い合って一番おいしい糖を取ろうとするわけで、それがどうやって叢をつくり、安定化して植物と共生しているのか。実に興味深いですね。新しい化合物や遺伝子がどんどん明らかになっていくでしょうし、これから非常に発展していく分野といえます。微生物／病原体／宿主の植物の大きな相互作用のなかで見えてくるものを深掘りして研究していきたいと思っています。

**林** 私の研究チームでは、土壌中のリンや水分を吸収して植物に供給する菌根菌、大気中の窒素を固定して植物に供給する根粒菌の研究をしています。土壌中の無数の微生物の中から、それらの菌がどうやって植物と共生関係を築いたのか、進化過程の面にも非常に興味があります。植物の根のまわりのニッチ(生態的地位)の中で微生物叢がどのようなダイナミクスで動いているのかは、まだこれからの研究課題です。微生物叢の全体像はなかなかとらえにくく、土の中なので観察しにくいという壁を乗り越えなければなりません。

また、植物と微生物との共生関係は一樣ではありません。たとえば、コケ植物から被子植物まで、陸上植物の8割以上が菌根菌と共生することが知られていますが、アブラナやホウレンソウは共生しません。つまり共生微生物を介した栄養獲得において、菌根菌に依存しなくなった戦略が重要になってきて、これは応用につながれると考えています。さらに、根粒菌と共生する「窒素固定クレード」と呼ばれるマメ科を含む植物群が、どのような経緯で共生を確立するようになったのかを明らかにできれば、イネなどの主要穀物にも応用して、いわゆる窒素肥料要らずの農業が実現可能になるでしょう。

もう一つの学術的な興味は、根粒菌をオルガネラ(細胞内小器官)としてとらえられないかという点です。古くから細胞内共生説があり、動物であればミトコンドリア、植物であればミトコンドリアに加えて葉緑体を細胞に取り込み、オルガネラとして進化させて、非常に強力な形質を獲得したとされています。根粒菌は今、その過程にあるかもしれないと、第3のオルガネラとして機能する可能性についてもチャレンジングな研究ができると思います。

**斉藤** 根粒菌がちょうど進化の只中にいるかもしれないというのは、非常に刺激的なご意見です。オルガネラになっていくとしたら、どのようプロセスをとるとお考えですか。

**林** たとえば、アブラムシに絶対共生し、単独では生きていけないブフネラという共生菌がいます。その全ゲノムを解析したところ、生存に必要な遺伝子の多くが欠けていて、宿主の方がその機能を補っていることがわかりました。実はミトコンドリアや葉緑体も

同様に、構成されるタンパク質のかなりの部分が宿主の細胞核にコードされていて、それらが送り込まれているわけです。根粒菌はまだ自生できる状態ですが、依存度が高まると、そのうち宿主がコントロールして増殖しないようにする段階があって、さらには根粒菌の必須遺伝子の一部を宿主が取り込んでいく可能性があります。これまでもオルガネラや絶対共生菌の進化でも見られたので、同様のパターンをとるのではないのでしょうか。すべての根粒菌ではないのですが、たとえばエンドウやアルファルファに共生する根粒菌は、細胞内に共生が始まると、宿主の方があるペプチドを送り込んで、もうこれ以上は増殖しないようにコントロールしていることが知られています。徐々に宿主が縛っていくプロセスを経て、オルガネラ化していくのではと考えます。このプロセスは、今ある根粒菌の研究をしているだけではわかりませんが、オルガネラの成り立ちや絶対共生菌のメカニズム、その進化の過程が明らかになると、根粒菌もオルガネラ化できるのではないかという展望も見えてきます。

**斉藤** 非常に興味深い展望ですね。では、続いて菊地さん、お願いします。

**菊地** 「人」という漢字は互いに寄り添うことを表していると言われますが、同様に微生物同士や植物と微生物、動物と微生物は寄り添って共生しないと、この環境で生きていくことはできません。それらをとらえる全体論を突き詰めたいとの思いは昔からありました。オミックス研究は、複合的な核酸やタンパク質、代謝物などの高次の分子情報を全体論的にとらえようとする学問です。これに携わるようになってから、今度は研究のアプローチをいろいろ新しくしていく必要があるということにも気づきました。

私が研究を進めてきた腸内細菌や土壌あるいは海水の中の複合微生物は、その全体の機能を発揮する際には、周囲の環境要因が非常に重要なファクターになってきます。これから挑戦しがいのあるのは、まさにその環境要因との複雑な因果関係を明らかにしつつ、その因果関係の情報をもとに環境を積極的に改善したり、評価したりという方向に向かうことだと考えます。私は特に水圏環境に興味を持っています。肥料とか排水から沿岸に流れついた窒素やリンなどは、微生物が脱窒したり浄化していきます。その微生物を育むのは、温度や潮流などさまざまな環境要因です。その因果関係をうまく数理学的に突きとめていって、恒常的に、いわゆる健康的なローカル環境、あるいは地球環境に貢献できたらよいと思っています。

**高橋** 私は放線菌などの微生物が生産する二次代謝産物の研究に長くかかわっています。微生物はペニシリン発見のきっかけになって以来、人々の健康の増進に重要な役割を果たしてきました。現在ではこうした微生物のゲノム解析が進み、一つの菌株には30～40以上の二次代謝生成の遺伝子クラスターが存在することがわかっています。土壌中に存在している無数の微生物



のゲノム情報を明らかにして、有用遺伝子を化合物資源へと変換していくことが、非常に重要になってきます。ただし、多くの遺伝子クラスターがあっても、そこでつくられる代謝産物はごく少なく、せいぜい2〜3個といったところです。これらは土壌中の微生物との相互作用、土壌中の金属因子など、さまざまなファクターによって誘導されてきますので、その機構を知ることによって、われわれが未だ目にしていない新しい化合物をつくりだして、利活用できるようになるのではと思っています。その際には、研究環境の条件をどう設定するかが課題になりますが、できる限り自然界と同様な条件を模倣するのが肝要です。

いろいろなものがケミカルシグナルとなって、微生物との代謝産物が制御されています。これらを一つひとつ解析することによって、生物農業の創出につながるような成果が上ってくるのではないのでしょうか。

**斉藤** 共生微生物の二次代謝合成の遺伝子クラスターのほとんどは、眠った状態であるということですね。植物からのシグナルによってそれらが活性化され、新たな化合物の生産が考えられるとなれば、新たな展望が開けますね。これまで、たとえばある植物の代謝産物を解析したり、それをつくっているゲノムの遺伝子を特定するときには、情報の混乱を避けるために、なるべく微生物が混入していない植物を使うのが王道だったわけです。単離した生物で研究する今までの方法論を克服して、新たなフェーズに向かうのが、このフラッグシッププロジェクトであると思いました。植物についても最近、遺伝子クラスターがいくつか発見され、まだ機能が不明なものもあります。微生物で得られた知見がゲノムサイズが大きい植物にも今後、適用できるかもしれません。

**白須** 今、いわゆる微生物で、遺伝学的に操作できるものは本当に限られています。いわゆるモデル微生物を活用して、みなさん研究に取り組んでらっしゃった。ところが自然界にはものすごい種類の菌が存在するわけで、まだまだブラックボックスです。ゲノムから見ると二次代謝産物をつくっているはずなのに、単離してしまうと表現型が見えてこない。これからはやはり叢の中で、ある特定の菌を操作して、実際の自然環境下でどのような表現型を出すのかを見ていくというのが、面白い研究になると思います。

**高橋** 私も同感です。それと同時に、放線菌なり土壌微生物がつける二次代謝産物が、植物の生育を促進したり種子の発芽を抑制したりといった逆のシグナルとなりうる点も見えていくことも必要かなと思います。

**斉藤** そうですね。植物の生産性の向上とか環境耐性の付与とか、応用面でも重要になってきます。

## 今後の展望

**林** 現在では、メカニズムは不明なもの、植物の成長に影響する物質を供給する微生物、オーキシンのような植物ホルモンをつくって植物の成長を促す微生物、あるいは植物が認識して応答しているのではないかとされる細菌同士のコミュニケーションに使われるホモセリンラクトンなどが知られています。今後も土壌微生物との相互作用で生まれるもの、相互作用の会話で使われているもの、植物が分泌するものなど、さまざまな物質が見つかるとは思いますが、先ほど菊地さんがおっしゃった全体論的な、それらを包括的にとらえる理論的なアプローチがなかなか難しい。生物がかかっている複雑系や生態学的な視点、新しい概念

や方法論が求められます。一方で、個々の微生物の特性につなげるには、やはり単離して1細胞で読む(シングルセルゲノミクス)ことも非常に重要になってくると思います。

**斉藤** 要素に落としたときに、全体がどこまで見えるのかということですね。オミックス解析はかなり進展しましたが、生態という大きなエコシステムの中で、ゲノム科学をどうやって進めていくのかは大きな課題であるとともに、展望と期待がもてるところだと思います。理研の中でも菊地さんは先頭に立ってこの課題に取り組んでらっしゃいますが、どのような展望をお持ちですか。

**菊地** 私は人工知能ブームがアメリカの西海岸で起きた頃から、全体論に関心をもってきました。この分野は複雑系やカオス理論、1/fゆらぎなど、数理科学者が先行して切り拓いてくれたので、まずはそのアプローチを参考にする必要がありますだろうと思います。人間は結局、スーパーコンピュータのように脳内の全要素を動かせるわけではなく、思考回路の中で印象に残った重要なものを選んで認識しています。共生や環境においては、そういうとらえ方が重要ではないかと、私なりに意識しています。それらの一つを機械で抽出したり、相関関係だけでなく因果推論によって因果関係を抽出していく。因果関係がわかれば、それをもとに環境を正しい方向に戻していくというように、共生・環境ソリューションズの「ソリューションズ」の方に貢献できるのではないかと考えています。

また、もう一方の「環境」を扱う環境科学は非常に広い分野なので、個別の領域の研究をベースに、融合された強みを活かしていけるとよいと思います。私たちのセンターには、生物、化学、情報科学などいろいろな人材がいますから、プロジェクトを横断することで、そこから新しい環境科学へと発展させていきたいですね。

**林** その点では「環境」をどうやって実験レベルで再現できるかということが、技術的にも方法論的にも重要になってきます。最近、植物科学では一定の温度、一定の日照ではなく、一日の変化をどのように実験に取り込むかが課題になっています。同様に複雑な微生物叢のダイナミクスなどの要因を、いかに解析可能なたちで実験系に組み込めるのかが問われています。

**斉藤** 植物科学などを実際に農業に応用しようとしたときに、そこは避けて通れませぬね。

**白須** あと、日本の遺伝資源(有用な遺伝子をもつ動植物や微生物)をどう確保して有効利用していくかということも考慮する必要があります。これから単離したり、ゲノムシーケンスする微生物の確保と利用の道筋をつけるのは、理研が中心にやっていかなければと思います。

**斉藤** 遺伝資源の取得機会や利益配分の手続きを定めた名古屋議定書のこともありますから、日本の政策的にも非常に重要な問題です。

**高橋** 遺伝資源ということに関してですが、それらを合成生物学的に評価する方法論は確立しています。うまく発現するように遺伝子発現プロモーターを変えれば、何かができるのです。ただし最終的には、その遺伝子が環境中の微生物の相互作用の中でどう働いているのか、共生する関係性まで解明していければよいと思っています。

**斉藤** 共生・環境ソリューションズは、従来のフラッグシッププロジェクトの枠内に収まらない研究領域の発展を期待したいと思

います。個々の研究については、重要な問題に取り組んで研究成果を出していくことが、日本の最先端の研究機関として求められます。それが結果として、今期中長期計画の目標達成の加速と新たな展開に結び付けていければと考えます。さらに、2025年3月で、今期第4期中長期計画が終了するので、今後3年の間に

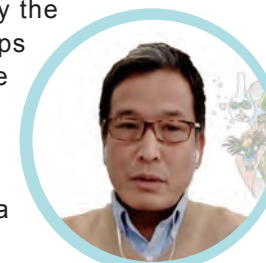
## Following the interdisciplinary research project “Integrated Symbiology (iSYM)” launched at RIKEN in 2017 and finished at the end of March 2021, a new flagship project, “Integrative Symbiological Solutions,” starts at the CSRS in April 2022.

As microbiome (microbial flora) research has progressed, we have acquired more insight into what types of microorganisms exist. And we now know that some plants nourish microorganisms around them with sugar and carbon sources they have produced via photosynthesis and, in return, make the microbes produce various types of compounds such as antimicrobials to protect the plants' bodies. But we still have many questions: What kind of compounds are they? How do microorganisms communicate with plants? How do they make flora? And how do microbes coexist with plants stably? We aim to delve deeper into such topics that come out from a large picture of the interactions among microorganisms, pathogens, and host plants.



Deputy Director, CSRS  
(Project Leader)  
Ken SHIRASU

It is well-known that more than 80% of land plants establish symbiosis with mycorrhizal fungi. We aim to elucidate the strategy how plants acquire nutrition through mycorrhizal fungi and to apply the findings to practical uses. Moreover, we work on revealing how the plant taxon referred to as the “nitrogen-fixing clade”, including legumes, has acquired the ability to establish symbiosis with nitrogen-fixing bacteria. This is potentially the key to apply the mechanism to the major grain crops such as rice and to make agriculture with less nitrogen fertilizer. We are also interested in the evolution of symbiotic microorganisms leading to organelles, which is likely to be a challenging research topic.



Team Leader  
(Vice Project Leader)  
Makoto HAYASHI



Director, CSRS  
Kazuki SAITO

## Perspectives

共生・環境ソリューションズが次期の計画策定に大きな貢献をしていくことも大切です。

本プロジェクトに限ったわけではありませんが、最終的には持続的な環境や生産に貢献できるようなプロジェクトに発展していくことを目指していきたいと思います。(2022年2月22日実施)

Symbiotic associations among microorganisms, between plants and microorganisms, and between animals and microorganisms are essential for those organisms to survive in this environment. Our final goal is to pursue the holism that captures these associations. But since when we started to engage in omics research to understand higher-level molecular information holistically, we have noticed that we need to renew our research approaches in many aspects. When enteric bacteria and microbial consortia in soil and ocean perform their full function, environmental factors around them become significant. We aim to contribute to the global environment by revealing the intricate causal relationship between the environmental factors and microorganisms and actively working on improving and assessing the environment.



Team Leader  
(Vice Project Leader)  
Jun KIKUCHI

Microorganisms have been taking an important role in enhancing human health since the discovery of penicillin. It is significant to clarify genome information of countless microbes in soil and convert the beneficial genes into chemical resources. However, even if there exist many gene clusters, they produce only limited types of metabolites, as many as two to three. The production of metabolites is driven by various factors such as the interaction with microbes in soil and the presence of specific metals in soil. Therefore, understanding the mechanism would lead to developing new compounds and taking advantage of them.



Unit Leader  
Shunji TAKAHASHI

Integrative Symbiological Solutions will bridge the five existing flagship projects and advance them to new research areas beyond the framework of the current flagship projects. The project's final goal is to contribute to a sustainable environment and production.

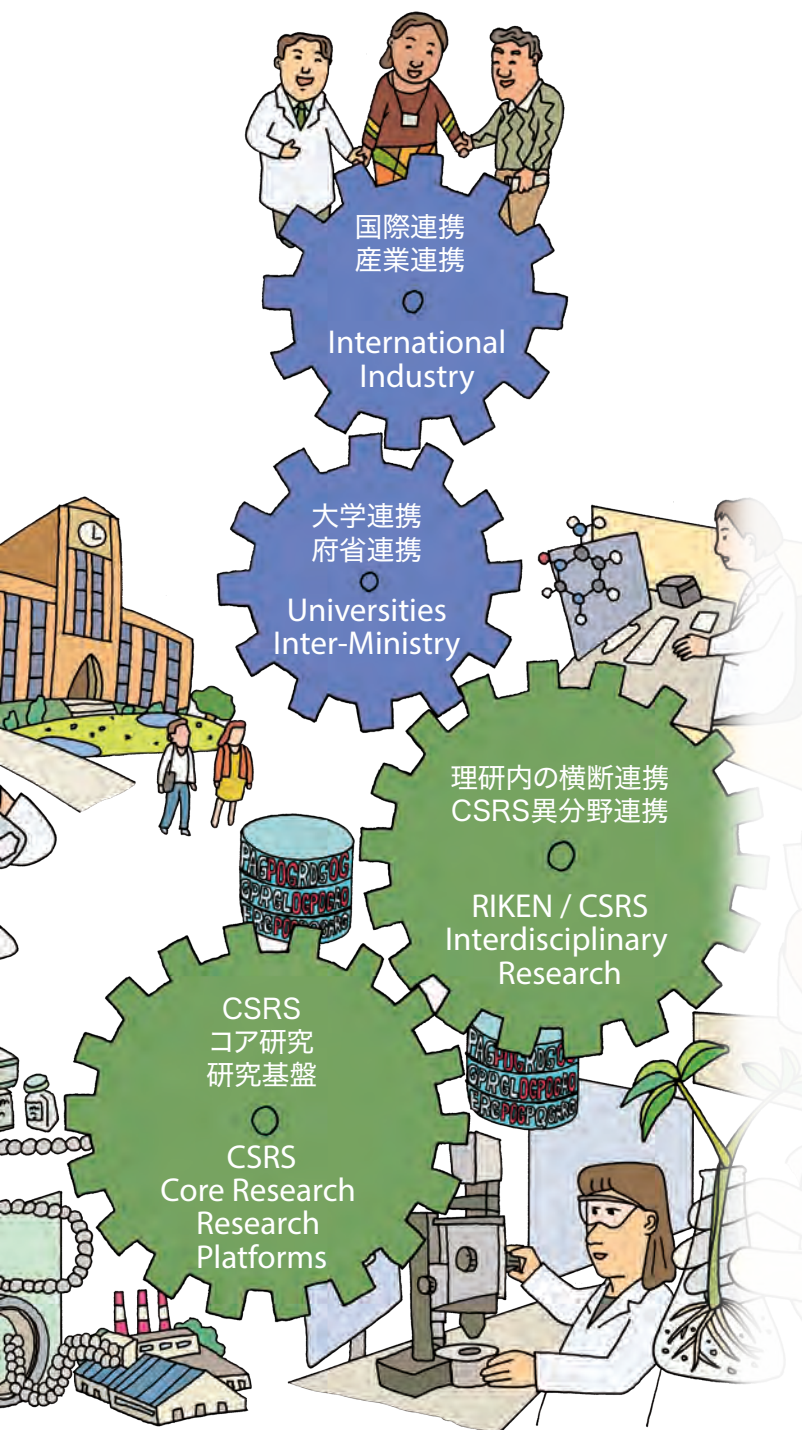


## 基礎的研究から応用、 そしてイノベーションへ。 情報科学を活用し、 地球規模の課題に貢献する 5つのフラッグシッププロジェクト

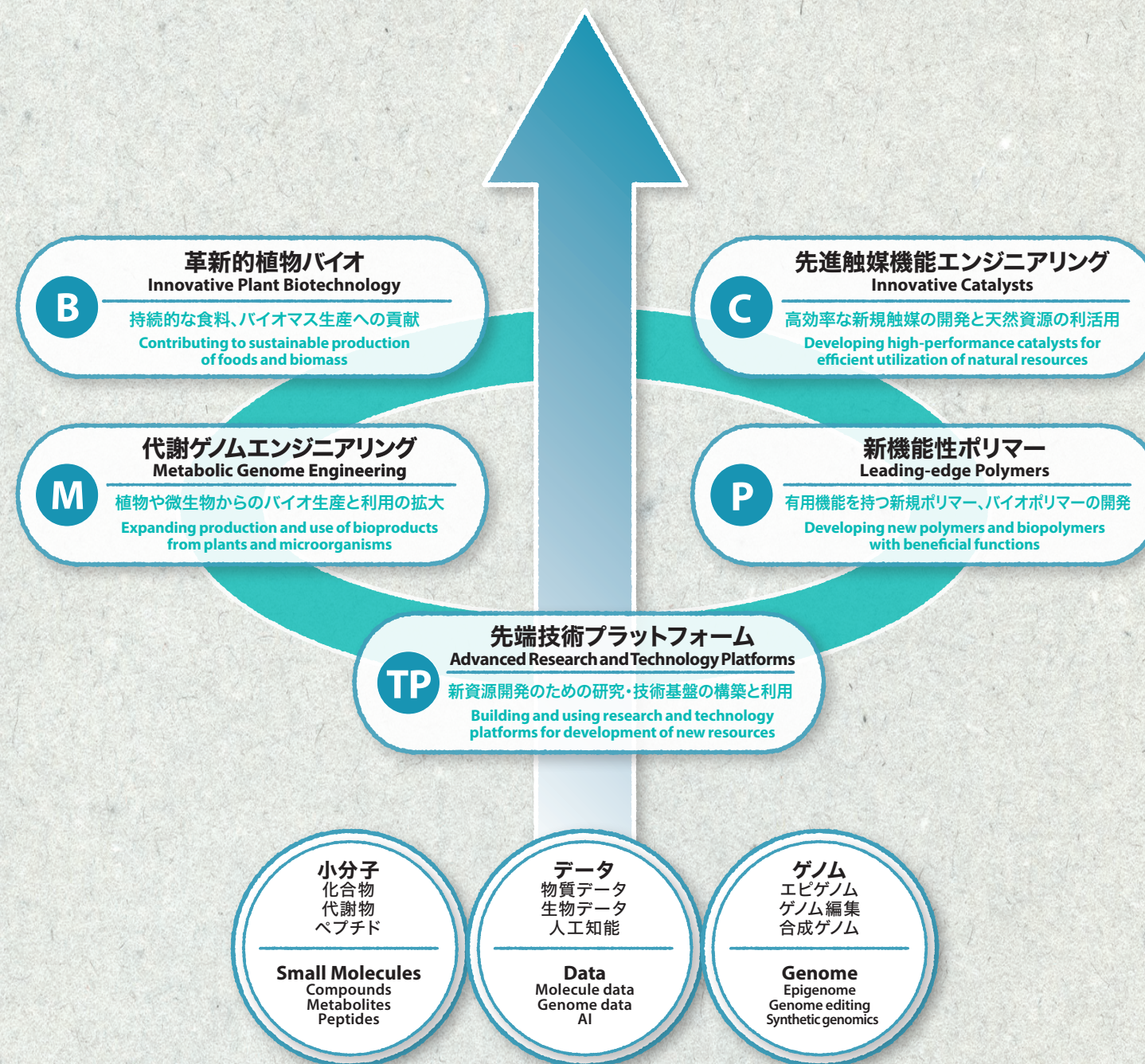
2015 年国連総会で「持続可能な開発目標：The Sustainable Development Goals (SDGs)」が採択され、2030 年までに達成すべき 17 の目標が設定されました。これらの地球規模の課題を解決するためには、科学とイノベーションの力が不可欠です。環境資源科学研究センターでは、これまで培ってきた研究の強みを活かし、SDGs の 7 つの目標に視点を定めて、5つのフラッグシッププロジェクトを推進しています。植物科学、ケミカルバイオロジー、触媒化学、バイオマス工学の異分野融合研究に加え、データ科学や AI（人工知能）、ゲノム解析など最先端の技術を取り入れ、革新的な成果を創出していきます。

## From basic research to application and innovation: Five flagship projects, using information science, providing solutions to global issues

In 2015, the United Nations General Assembly adopted a set of 17 SDGs to be achieved by 2030. The power of science and innovation is essential when addressing these global issues. CSRS leverages its strength in research and promote five flagship projects focusing on seven goals. In addition to interdisciplinary research in plant science, chemical biology, catalytic chemistry, and biomass engineering, CSRS adopts latest technology in data science, artificial intelligence (AI), and genome analysis to produce innovative results.



## SUSTAINABLE DEVELOPMENT GOALS 17 GOALS TO TRANSFORM OUR WORLD





研究体制 Research Structure

青字 プロジェクトリーダー

B	革新的植物バイオ	合成ゲノミクス研究グループ	松井 南
		機能開発研究グループ	篠崎 一雄
		植物免疫研究グループ	白須 賢
		植物ゲノム発現研究チーム	関 原明
		細胞機能研究チーム	杉本 慶子
		植物共生研究チーム	林 誠
		バイオ生産情報研究チーム	持田 恵一
		適応制御研究ユニット	瀬尾 光範
		環境応答研究ユニット	申 怜
M	代謝ゲノム エンジニアリング	細胞生産研究チーム	近藤 昭彦
		統合メタボロミクス研究グループ	斉藤 和季
		代謝システム研究チーム	平井 優美
		環境代謝分析研究チーム	菊地 淳
		植物脂質研究チーム	中村 友輝
		天然物生合成研究ユニット	高橋 俊二
C	先進触媒機能 エンジニアリング	先進機能触媒研究グループ	侯 召民
		触媒・融合研究グループ	袖岡 幹子
		機能有機合成化学研究チーム	ラウレアン・イリエシュ
		グリーンナノ触媒研究チーム	山田 陽一
		生体機能触媒研究チーム	中村 龍平
P	新機能性ポリマー	バイオプラスチック研究チーム	阿部 英喜
		バイオ高分子研究チーム	沼田 圭司
		先進機能触媒研究グループ	侯 召民
TP	先端技術 プラットフォーム	ケミカルゲノミクス研究グループ	吉田 稔
		ケミカルバイオロジー研究グループ	長田 裕之
		分子リガンド標的研究チーム	チャールズ・ブーン
		分子生命制御研究チーム	萩原 伸也
		分子構造解析ユニット	越野 広雪
		生命分子解析ユニット	堂前 直
		化合物リソース開発研究ユニット	長田 裕之
		代謝システム研究チーム	平井 優美
		統合メタボロミクス研究グループ	斉藤 和季
		環境代謝分析研究チーム	菊地 淳
		メタボローム情報研究チーム	有田 正規
		質量分析・顕微鏡解析ユニット	平井 優美

フラッグシップ プロジェクト	Flagship Projects		

Blue letter Project Leader

B	Innovative Plant Biotechnology	Synthetic Genomics Research Group	Minami MATSUI
		Gene Discovery Research Group	Kazuo SHINOZAKI
		Plant Immunity Research Group	Ken SHIRASU
		Plant Genomic Network Research Team	Motoaki SEKI
		Cell Function Research Team	Keiko SUGIMOTO
		Plant Symbiosis Research Team	Makoto HAYASHI
		Bioproductivity Informatics Research Team	Keiichi MOCHIDA
		Dormancy and Adaptation Research Unit	Mitsunori SEO
		Environmental Response Research Unit	Ryoung SHIN
M	Metabolic Genome Engineering	Cell Factory Research Team	Akihiko KONDO
		Metabolomics Research Group	Kazuki SAITO
		Metabolic Systems Research Team	Masami HIRAI
		Environmental Metabolic Analysis Research Team	Jun KIKUCHI
		Plant Lipid Research Team	Yuki NAKAMURA
		Natural Product Biosynthesis Research Unit	Shunji TAKAHASHI
C	Innovative Catalysts	Advanced Catalysis Research Group	Zhaomin HOU
		Catalysis and Integrated Research Group	Mikiko SODEOKA
		Advanced Organic Synthesis Research Team	Laurean ILIES
		Green Nanocatalysis Research Team	Yoichi YAMADA
		Biofunctional Catalyst Research Team	Ryuhei NAKAMURA
P	Leading-edge Polymers	Bioplastic Research Team	Hideki ABE
		Biomacromolecules Research Team	Keiji NUMATA
		Advanced Catalysis Research Group	Zhaomin HOU
TP	Advanced Research and Technology Platforms	Chemical Genomics Research Group	Minoru YOSHIDA
		Chemical Biology Research Group	Hiroyuki OSADA
		Molecular Ligand Target Research Team	Charles M. BOONE
		Molecular Bioregulation Research Team	Shinya HAGIHARA
		Molecular Structure Characterization Unit	Hiroyuki KOSHINO
		Biomolecular Characterization Unit	Naoshi DOHMAE
		Chemical Resource Development Research Unit	Hiroyuki OSADA
		Metabolic Systems Research Team	Masami HIRAI
		Metabolomics Research Group	Kazuki SAITO
		Environmental Metabolic Analysis Research Team	Jun KIKUCHI
		Metabolome Informatics Research Team	Masanori ARITA
		Mass Spectrometry and Microscopy Unit	Masami HIRAI

創薬・医療技術基盤連携部門		吉田 稔
	創薬ケミカルバンク基盤ユニット	長田 裕之
	創薬シード化合物探索基盤ユニット	吉田 稔
	創薬化学基盤ユニット	小山 裕雄
理研-マックスプランク 連携研究部門		長田 裕之
	バイオブローブ研究グループ	長田 裕之
	バイオブローブ応用研究ユニット	渡邊 信元
理研-KRIBB連携研究ユニット		高橋 俊二

青字 部門長

部門 国際連携	Divisions / International Collaborations		

Drug Discovery Platforms Cooperation Division		Minoru YOSHIDA
	Drug Discovery Chemical Bank Unit	Hiroyuki OSADA
	Drug Discovery Seed Compounds Exploratory Unit	Minoru YOSHIDA
	Drug Discovery Chemistry Platform Unit	Hiroo KOYAMA
RIKEN-Max Planck Joint Research Division for Systems Chemical Biology		Hiroyuki OSADA
	Bioprobe Research Group	Hiroyuki OSADA
	Bioprobe Application Research Unit	Nobumoto WATANABE
RIKEN-KRIBB Joint Research Unit		Shunji TAKAHASHI

Blue letter Division Director





## 持続的な食料・バイオマス生産への貢献のため、 植物の形質改良技術を開発します

地球温暖化や気候変動、人口増加なども加わって、持続的な食料の供給と確保は今や地球規模の課題となっている。環境資源科学研究センターはモデル植物を用いた有用遺伝子の探索と機能解明に取り組み、作物への橋渡しとなる研究を進めてきた。これらの研究成果をもとに、本プロジェクトでは、環境ストレスに適応し耐病性等を備えた、質的・量的付加価値の高い植物の開発を目指す。

さらにオミックス解析を用いて、ペプチドをはじめとするさまざまな制御因子を探索するとともに、ケミカルバイオロジーの手法を活用し、食料やバイオマスの生産性向上、機能性向上につながる重要因子を解明していく。また圃場での成果をさまざまな条件下にある実際の農地へと確実に転換するために、情報科学を駆使してデータを多角的に蓄積、解析し、形質改良に活かす。

### 研究成果

- 細胞リプログラミング制御因子であるWINDが傷害後の道管再形成や免疫応答も制御することを明らかにした。
- デンプン枝作り酵素遺伝子の全て(SBE1およびSBE2)を抑制することにより、難消化性デンプン含有量を豊富に含むキャッサバの開発に成功した。
- ERストレス応答と根の伸長成長に関わる転写制御関連因子を発見して機能を明らかにした。
- 植物免疫阻害剤を同定しその機能を明らかにした。
- 青色光受容体と赤色光受容体が融合した新規光受容体を海洋微細藻類から見出し、光受容とその機能について解析した。

### 今後のビジョン

- 環境ストレス適応、バイオマス生産に関わる転写因子、機能性小分子、ペプチド等の探索
- 上記因子の解析による生物と環境の相互作用データの収集
- 植物の環境ストレス適応、バイオマス生産等を定量的データとして解析するためのフェノタイピング技術の開発
- ゲノム編集、化合物等により機能向上した植物創出のための研究の推進
- 遺伝系統選抜や環境条件、栽培方法等の最適化による地球規模の気候変動に対応した食料・バイオマスの安定的確保への貢献

## Contributing to sustainable food and biomass production through development of plant trait improvement technologies

With global warming, climate change, and population increase, sustainable food supply and procurement is now a global issue. CSRS has been working on model plants to explore and elucidate the functions of beneficial genes and promoting research for translating the results in actual crops. Based on these research results, the Innovative Plant Biotechnology project aims to develop plants with high qualitative and quantitative value added with resistance to environmental stress and diseases.

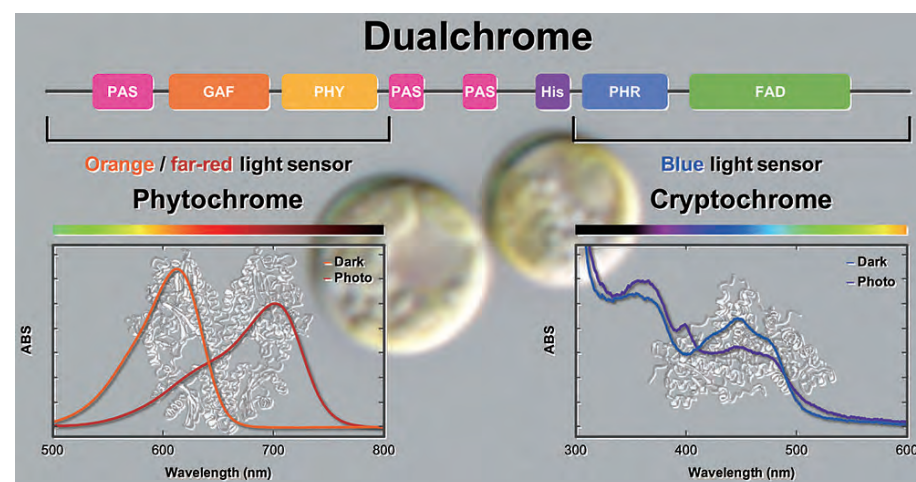
In addition, the project will use omics analysis to explore peptides and other regulators and employ chemical biology approaches to elucidate main factors leading to improvement of productivity and functionality of foods and biomass. To ensure transfer of the results in the field to the actual farmland under varying conditions, the project will also use information science to store and analyze data from multiple angles for trait improvement.

### Research Results

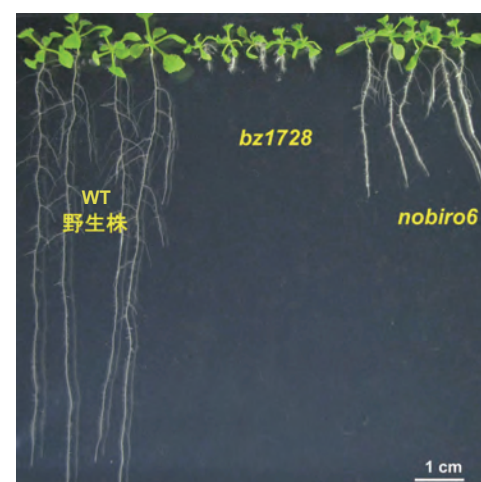
- We found that reprogramming regulators WINDs also regulate vascular reformation and immune response after wounding.
- We revealed that suppression of starch branching enzymes1 and 2 in cassava leads to increase in the resistant starch content.
- We discovered transcriptional cofactor that regulates root growth in ER stress response.
- We identified plant immune inhibitors and elucidated their function.
- We identified and analyzed function of a novel photoreceptor consisting with fusion of blue and red photoreceptors from marine green algae.

### Future Vision

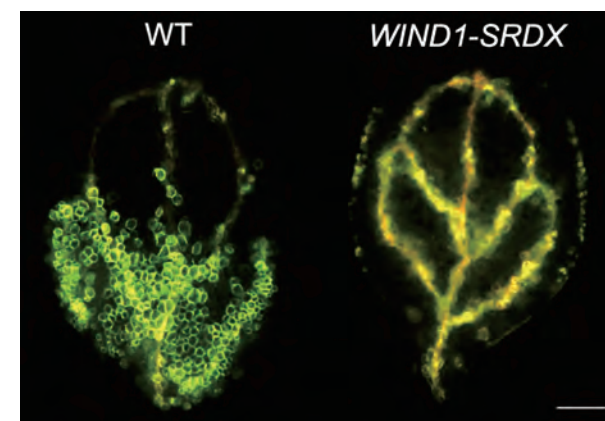
- Exploration of novel factors including transcription factors, small functional molecules and peptides involved in environmental stress responses and biomass production
- Data collection of interaction between living organism and environment by analyses of the above factors
- Development of quantitative phenotyping technologies to analyze plant's environmental stress response, biomass production and growth
- Promotion of research to create functionally improved plants by the technologies such as genome editing and chemical biology
- Contribution to sustainable food and biomass production to meet global warming by selection of genetic variants and optimization of environmental and cultivation conditions



Dualchrome of *Picnococcus provasolii* perceives both orange and blue lights.



Short root phenotype of *bz1728* mutant and recovered root elongation of its suppressor *nobiro6* (*taf12b*).



The *WIND1-SRDX* plants are defective in the formation of tracheary elements under the *in vitro* condition.

### 副プロジェクトリーダー／Vice Project Leaders



白須 賢 Ph.D.  
Ken SHIRASU Ph.D.



関 原明 博士(理学)  
Motoaki SEKI Ph.D.

### プロジェクトリーダー Project Leader

松井 南 理学博士  
Minami MATSUI D.Sci.







## 植物と微生物の化学合成能力を引き出し、 バイオプロダクトの生産と利用を拡大します

化石資源から脱却するためには、革新的な方法によって、私たちの暮らしに欠かせないバイオプロダクトを創出する必要があります。そこで、飛躍的に増えつつあるゲノム解析情報を活用し、合成生物学を含めたゲノムエンジニアリングやデータサイエンスを駆使することによって、植物や微生物の化学合成能力を人工的に最大限に引き出し、持続可能な生産システムを開発・構築する。

複数の細胞の相互作用から代謝経路をデザインするスマートオーガニズムや、生産システムとなる植物・微生物などの育種の高度化、従来の化学合成では困難だった化合物の合成などにチャレンジし、植物・微生物を用いた有用物質の合成を進める。化学工業の原料、機能性食品、医薬品、化粧品原料等ターゲットは広く、技術基盤の開発、産業界との連携によってさらなる展開が期待される。

### 研究成果

- 人工代謝経路設計によるブタジエンのバイオ生産に成功した。
- ディールス・アルダー反応を触媒する2つの酵素が、鏡像異性体を作り分ける仕組みを解明した。
- セイヨウオトギリソウにおいてnorathyriolからisomangiferinを生成する新規C配糖化酵素を同定した。
- 二次代謝制御化合物NPD938で処理した糸状菌から、強力な抗マラリア活性を示す新規化合物dihydrolucilactaeneを発見した。
- ゲノムスケールモデルを用いた代謝設計によりグリセリンから2,3-ブタンジオールを効率良く生産する枯草菌を構築した。

### 今後のビジョン

- 特異的(二次)植物代謝産物の生合成遺伝子とネットワークの解明およびゲノム編集や合成生物学への応用
- 有用物質生産に利用可能な植物バイオリソースの探索
- 目的の代謝反応を触媒する高機能酵素の開発および有用化合物を生産するセルファクトリーの構築
- 代謝エンジニアリングによる微生物生合成プラットフォームの構築および遺伝子資源活用による有用物質の生産
- 環境要因で変動する代謝の最適化および生物生産効率を向上する機械学習手法の開発

## Maximizing capacities of plants and microorganisms for chemical synthesis in expanding the production and use of bioproducts

Departure from our dependence on fossil resources requires creation of bioproducts essential to our lives through innovative methods. Using genomic analysis data that are increasing exponentially as well as synthetic biology, genome engineering, and data science, the Metabolic Genome Engineering project will artificially maximize capacities of plants and microorganisms for chemical synthesis in developing and configuring sustainable production systems.

The project will promote the synthesis of useful substances from plants and microorganisms by taking on the challenge of developing smart

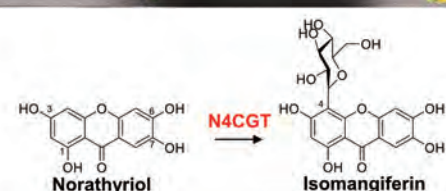
organisms through designing metabolic pathways from the interactions of multiple cells, creating advanced forms of breeding of plants and microorganisms that make up the production systems, and synthesizing compounds that had been difficult to develop using existing chemical synthesis. There are many potential targets, including raw materials for the chemical industry, functional foods, drugs, and raw materials for cosmetics. Development of the technology base and partnership with the industry is expected to bring about further advances in this field.

### Research Results

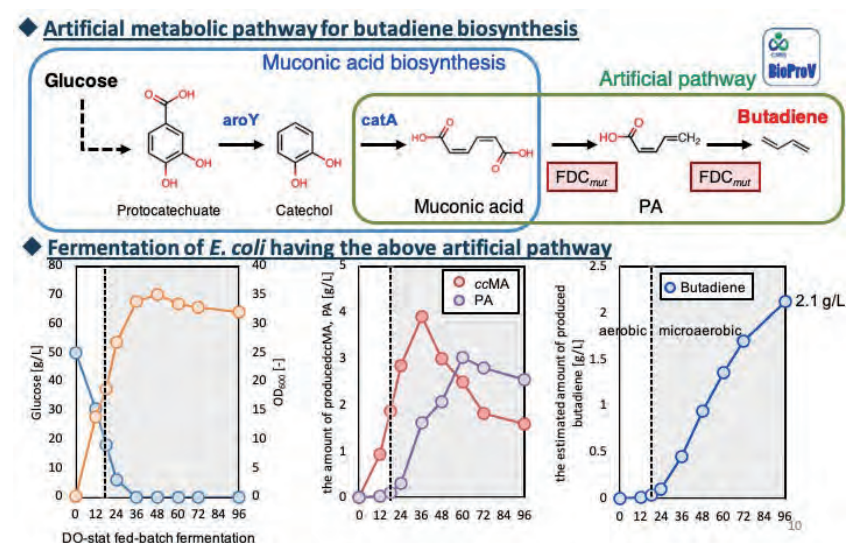
- We succeeded in producing bio-butadiene with constructing an artificial metabolic pathway.
- We have clarified the mechanism by which two enzymes catalyzing the Diels-Alder reaction produce mirror image isomers.
- We identified a novel C-glycosyltransferase that produces isomangiferin from norathyriol in *Hypericum perforatum* (St. John's wort).
- We found a new potent antimalarial compound dihydrolucilactaene from a filamentous fungus treated with a secondary metabolism controlling compound NPD938.
- We constructed a *Bacillus subtilis* that efficiently produces 2,3-butanediol from glycerol by metabolic design using a genome-scale model.

### Future Vision

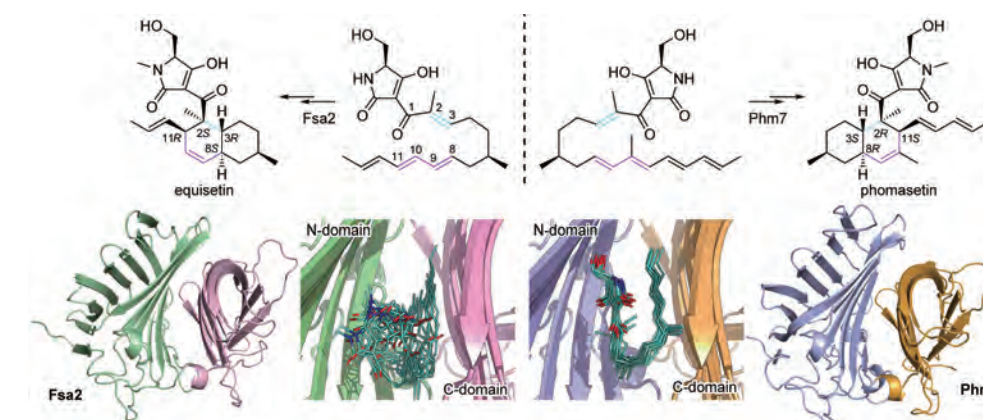
- Identification of plant genes and networks involved in biosynthesis of useful specialized (secondary) metabolites, and applying them to genome engineering and synthetic biology
- Search for plant bio-resources utilizable for useful compound production
- Development of high functional enzymes catalyzing target metabolic reactions, and building cell factories for production of valuable chemicals
- Construction of microbial biosynthetic platform by metabolic engineering and producing useful compounds by utilization of genetic resources
- Methodological advances for better bio-production based on black-box optimization by machine-learning



A novel C-glycosyltransferase producing isomangiferin from norathyriol in *Hypericum perforatum*

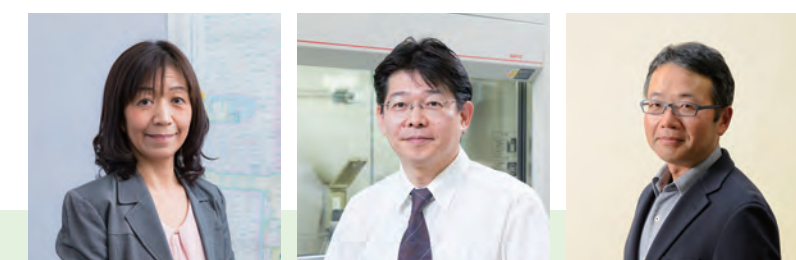


Bio-butadiene production with an artificial reaction catalyzed by a high functional enzyme



Two stereoselective Diels-Aldrases, Fsa2 and Phm7

### 副プロジェクトリーダー／Vice Project Leaders



平井 優美 博士(農学)  
Masami HIRAI Ph.D.

高橋 俊二 博士(理学)  
Shunji TAKAHASHI D.Sc.

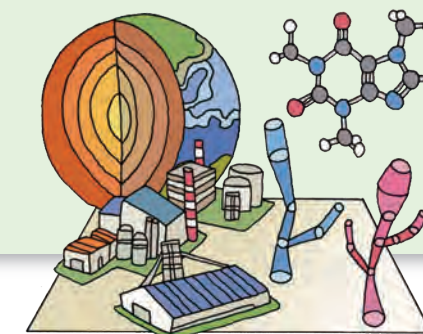
菊地 淳 博士(工学)  
Jun KIKUCHI Ph.D.

### プロジェクトリーダー Project Leader

近藤 昭彦 工学博士  
Akihiko KONDO Ph.D.







## 天然資源の利活用に貢献する高効率の新規触媒を開発します

化石燃料に頼らない生活への転換は、持続的社会的実現にとって重要なテーマである。天然資源は有限だが、高機能触媒によって新たな有用資源を生み出す可能性が生まれる。本プロジェクトでは、環境資源の安定的確保と、循環的な利活用に貢献するため、地球環境に存在する大気・水・地殻資源の有効利用を目指す先進的な触媒の開発に取り組む。

重点的には、窒素と水素から温和な条件の下でアンモニアを合成

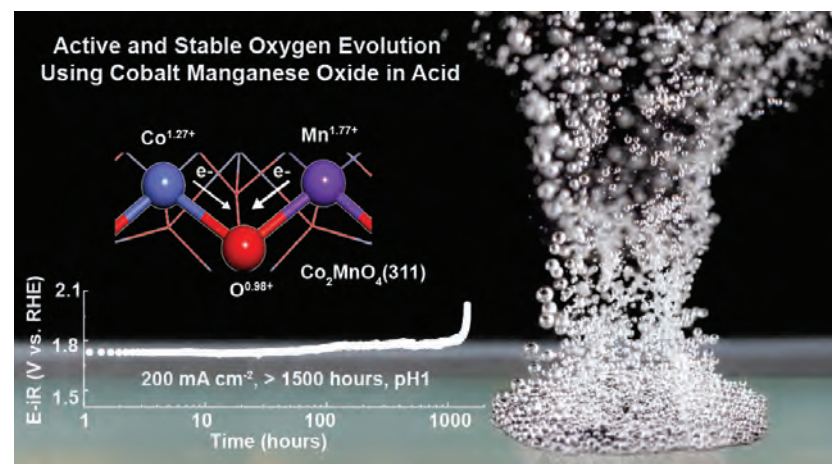
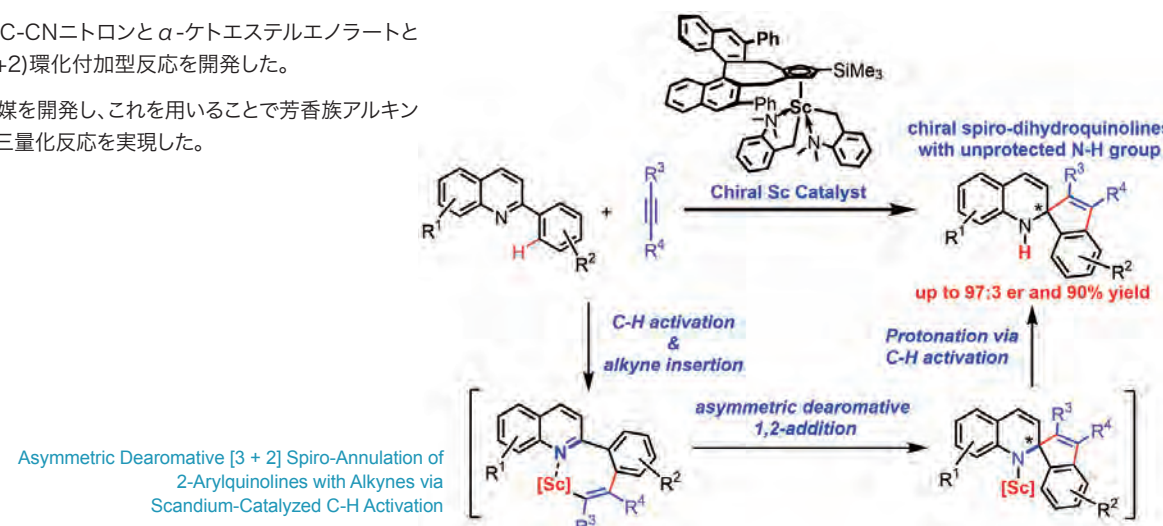
する技術や、温暖化の最大の要因とされる二酸化炭素を原料としたカルボン酸等の合成に有効な触媒の開発を目指す。さらには水を分解して水素等の製造を促す金属触媒、水中で機能する生体機能触媒、安価で豊富な地殻資源や各種金属の特徴を活かした触媒の開発などを行う。これらのイノベーションを通して、「日本は資源に乏しい国」との発想を転換していく。

### 研究成果

- コバルトとマンガンの2種類の元素を組み合わせることで、活性と安定性を兼ね備えた水電解触媒の開発に成功した。
- 遠隔立体制御を可能にする「ルーフ」配位子を設計し、金属触媒を用いてアレーンの選択的な官能基化反応を達成した。
- キラルなスカンジウム触媒を用いることにより、キノリンとアルキンの脱芳香族的スピロ環化反応を初めて実現し、新規光学活性なスピロジヒドロキノリン類の合成に成功した。
- ニッケル錯体触媒を用いC-CNニトロソと $\alpha$ -ケトエステルエノラートとのジアステレオ収束型(3+2)環化付加型反応を開発した。
- 高活性高分子コバルト触媒を開発し、これを用いることで芳香族アルキンの1,3,5-位置選択的環化三量化反応を実現した。

### 今後のビジョン

- 二酸化炭素や窒素分子の活性化と有効利用を可能とする先進的な触媒の開発
- 分子状酸素を酸化剤として用いる触媒反応の開発
- 各種金属元素の特性を生かした精密有機合成触媒の開発
- 太陽エネルギーにより駆動する水分解システムの開発
- 回収・再利用可能な触媒系の構築



Electrolysis of Water on Cobalt Manganese Oxide Co<sub>2</sub>MnO<sub>4</sub>

## Developing new catalysts for highly efficient use of natural resources

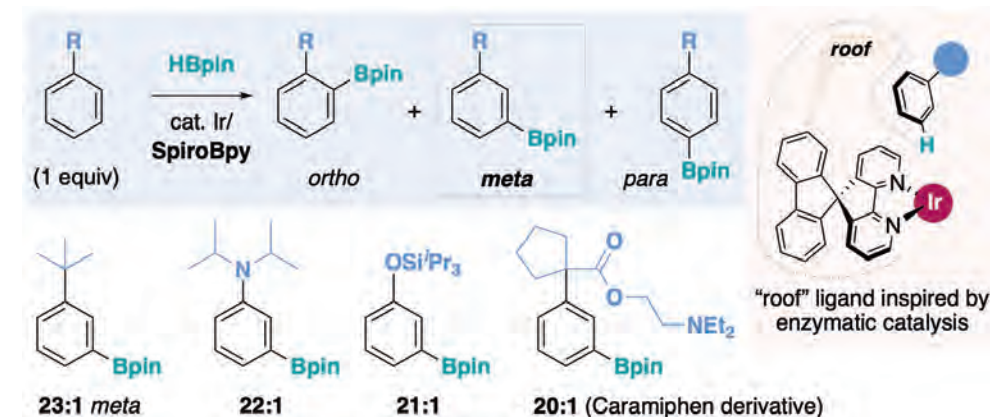
Transformation of our lifestyle to one without dependence on fossil fuel is an important theme for bringing about a sustainable society. Even though natural resources are finite, new beneficial resources can be produced from natural resources through the actions of highly functional catalysts. The Innovative Catalysts project will develop advanced catalysts that enable efficient use of the atmosphere, water, and earth crust resources of the global environment to contribute to stable supply and recycling of environmental resources.

Some of the focal points will be development of new catalyst technology for synthesizing ammonia from nitrogen and hydrogen

under mild conditions and development of catalysts for synthesis of carboxylic acids using carbon dioxide, which is considered as the major cause of global warming, as raw material. In addition, the project will develop catalysts for producing hydrogen and other useful products through water splitting, biofunctional catalysts that function in water, and catalysts that are based on cheap, earth-abundant elements and that take the advantage of the features of all available metals for chemical synthesis. Through such innovation, the project will change the notion that "Japan is a country poor in resources".

### Research Results

- We succeeded in synthesizing an active and stable catalyst for water electrolysis by incorporating cobalt and manganese into a single material.
- We designed a "roof" ligand that enables unique selectivity in the reaction of simple and complex arenes.
- We achieved for the first time the asymmetric dearomative spiro-annulation of quinolines with alkynes via scandium-catalyzed C-H activation.
- We developed Ni-catalyzed diastereoconvergent (3+2) cycloaddition of isomerizable C-CN nitrones with  $\alpha$ -keto ester enolates.
- We developed a highly active polymeric cobalt catalyst that enables 1,3,5-regioselective cyclotrimerization of aromatic alkynes.

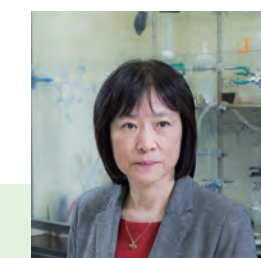


"Roof" Ligand for Selective Functionalization of Arenes



プロジェクトリーダー  
Project Leader  
侯 召民 工学博士  
Zhao-min HOU D.Eng.

### 副プロジェクトリーダー／Vice Project Leaders

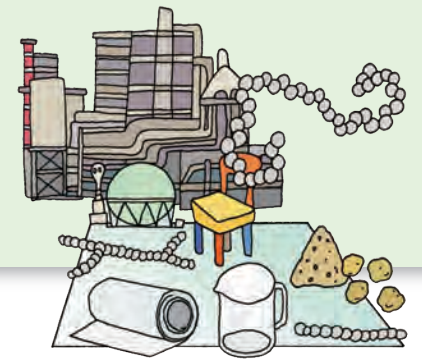


袖岡 幹子 薬学博士  
Mikiko SODEOKA D.Pharm.



中村 龍平 博士(理学)  
Ryuhei NAKAMURA D.Sci.





## 資源利用効率の向上、新産業創出に貢献する 有用機能を持つ新規ポリマーを開発します

「持続可能な開発目標(SDGs)」の「つくる責任、つかう責任」とは、環境と経済が両立する持続的社会的実現に向けて努力することでもある。本プロジェクトでは、分子性触媒技術を駆使した未到の合成技術によって、植物・バイオマス・化石資源から新しい機能を持つバイオポリマーを開発し、実用化へと橋渡ししていく。

現代社会を支える高分子素材の7割はポリエチレンに代表されるポリオレフィン系である。その可能性をさらに広げるべく、他材料と

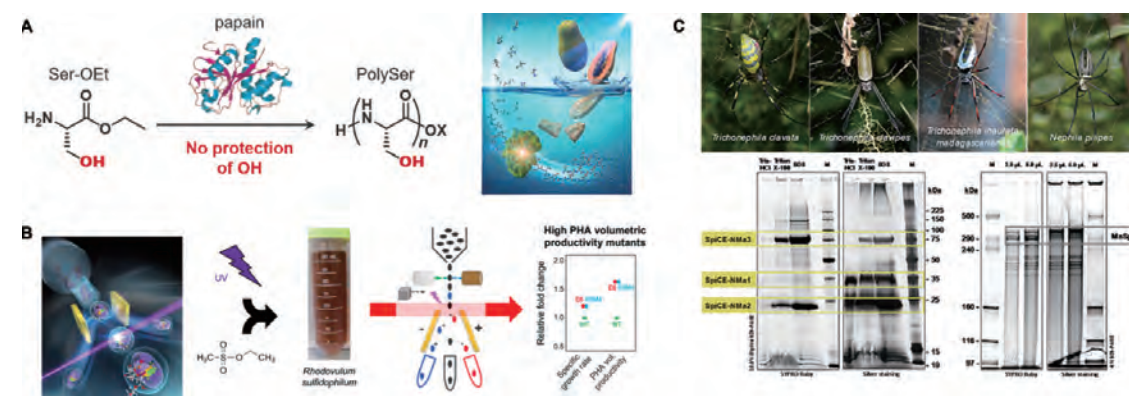
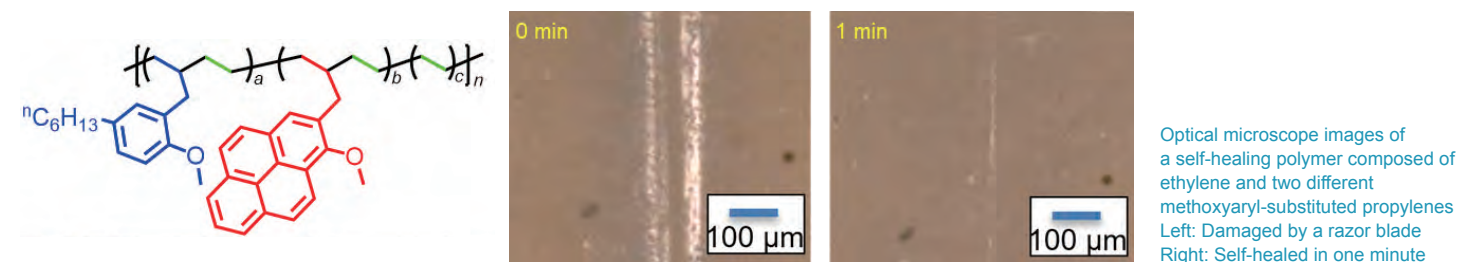
の接着性に優れた機能性ポリオレフィン素材や有機ガラス等に使われるアクリル樹脂の開発、高強度・高耐熱性を持つスーパーエンジニアリングポリマー素材の創出、強度としなやかさを兼ね備えた高タフネスペプチドポリマー素材の創製技術の開発を行う。こうした取り組みは、産業との連携によって、資源利用効率の向上を促すと同時に、化学産業に革新をもたらす。

### 研究成果

- スカンジウム触媒を用いることにより、エチレンと2つの異なるアニシルプロピレンとの三元精密共重合を初めて実現し、タフでかつ迅速な自己修復性能を示す新規エラストマーの合成に成功した。
- β置換型アクリルモノマーを含有する共重合ポリマーの合成に成功した。
- レゾルシノール骨格を有する半芳香族ポリエステル系の物性に及ぼす置換基効果を明らかにした。
- クモ糸の物性に寄与する低分子量タンパク質を発見した。
- パパインを触媒として用いた酵素化学重合により、セリンの水酸基保護を介さずにポリセリンを合成することに初めて成功した。

### 今後のビジョン

- 極性・非極性オレフィンモノマーの共重合化を自在に達成できる分子触媒の開発と新規機能性ポリオレフィンの創製
- バイオマス由来オレフィンモノマーを利用した新規機能性ポリマー素材の創出
- 超耐熱性バイオマスポリマー素材の創製
- クモ糸を超越した熱成形可能な高タフネス高分子の合成
- 天然ゴムを超越した構造タンパク質材料の創製



Biosynthesis of various biopolymers including polypeptides, polyhydroxyalkanoate, and spider silk  
(A) Chemoenzymatic polymerization of L-serine ethyl ester using papain as a catalyst  
(B) Sustainable polyhydroxyalkanoate (PHA) production could be achieved using marine photosynthetic purple nonsulfur bacteria.  
(C) We found the new proteins contributing to spider silk mechanical properties from the natural spider silks.

## Developing new polymers with beneficial functions improving efficiency in the use of resources and creating new industries

Achieving the Sustainable Development Goal (SDG) of “Responsible Consumption and Production” also means that we make efforts towards achieving a sustainable society that strikes a balance between the environment and economy. Through groundbreaking synthesis techniques using molecular catalysis, the Leading-edge Polymers project will develop, from plants, biomass, and fossil resources, biopolymers having new functionalities, and lead efforts towards their commercialization.

Polyethylene and other polyolefins make up about 70% of all

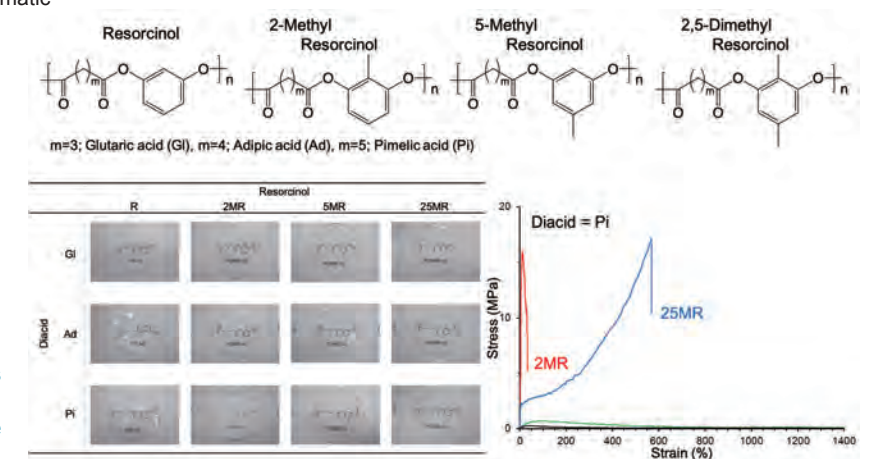
polymers used in our world today. To further broaden its potential, the project will develop functional polyolefin materials that have excellent adhesive properties with other materials, develop acrylic resins used in organic glass, create super engineering polymers with high-strength and high-temperature heat resistance properties, and develop the technology for creating high-toughness peptide polymer materials that combine strength and flexibility. These efforts will, through collaboration with the industry, promote efficiency in the use of resources as well as bring innovation in the chemical industry.

### Research Results

- We have achieved for the first time the terpolymerization of ethylene and two different methoxyaryl-substituted propylenes by using a scandium catalyst, leading to the formation of tough and fast self-healing elastomers.
- We succeeded in syntheses of copolymers containing β-substituted acrylate monomers.
- We found the relationship between the substituent and physical properties for semi-aromatic polyesters containing resorcinol units.
- We found some low-molecular weight proteins contributing to the spider silk's mechanical properties.
- We synthesized polySer in an aqueous medium without protecting the hydroxy group of the Ser monomer by the chemoenzymatic polymerization using papain as a catalyst.

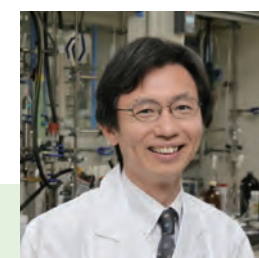
### Future Vision

- Developments of new catalysts for the synthesis of copolymers from polar and nonpolar olefinic monomers and creations of new functional olefin polymers
- Creations of new functional polymers from bio-based olefinic monomers
- Creations of super heat-resistant polymers from biomass chemicals
- Synthesis of high toughness thermoformable polymers exceeding spider silks
- Creations of structural protein materials exceeding natural rubber



Syntheses of polyesters containing of resorcinol molecular skeleton structure

### 副プロジェクトリーダー／Vice Project Leaders



侯 召民 工学博士  
Zhaomin HOU D.Eng.



沼田 圭司 博士(工学)  
Keiji NUMATA Ph.D.

### プロジェクトリーダー Project Leader

阿部 英喜 博士(工学)  
Hideki ABE Ph.D.







## 解析技術基盤・情報基盤を高度化し、日本の科学技術のハブとしてイノベーションを牽引します

最先端の分子解析基盤が揃う理研では、技術基盤部門がコアとなり、他の研究所や大学との共同研究が活発に行われている。これらの解析技術基盤、情報基盤を活用・高度化し、各フラッグシッププロジェクトの効率的な推進をバックアップしていく。

具体的には化合物同定を自動化する解析技術の開発、細胞内の全代謝の理解につながる植物ホルモンも含めた統合メタボローム解析基盤、電子顕微鏡などを用いたイメージング技術基盤や表現

型解析基盤の高度化、あるいは植物から微生物まで多岐にわたる研究を束ねた生理活性物質開発プラットフォームの確立、化合物バンクの拡張などがあげられる。さらにこれらの解析技術を支えるために、横断的な情報基盤の活用・高度化も目指す。先端技術プラットフォームは理研の科学技術ハブ機能形成を牽引し、産業界との連携を深めながら次代を担うイノベーションを創出していく。

## Advancing analytical technology and information platforms, and leading innovation as a science and technology hub in Japan

RIKEN, with its state-of-the-art platform for molecular analysis, is actively conducting joint research with other research institutes and universities, with the Technology Platform Division at the core. The Advanced Research and Technology Platforms project will use and further refine RIKEN's analytical and information platforms and support the efficient promotion of the flagship projects.

Specifically, such efforts will include development of analytical technology for automatic identification of compounds; sophistication of the integrated metabolome analytical platform, including plant hormones that help us understand all intracellular metabolism, the imaging

technology platform using electron microscopy, and the phenotype analytical platform; establishment of the platform for development of bioactive substances that combines research covering an extensive field from plants to microorganisms; and further expansion of the chemical bank. To support these analytical technologies, the project will also use and refine the cross-cutting information platform. The project will lead RIKEN's efforts in forming a science and technology hub and bring about the next-generation innovation while deepening collaboration with the industry.

### 研究成果

- ヒトのプロテオゲノミクス解析によりHippo-YAP/TAZシグナルエフェクター *SCRIB* のオーバーラップ遺伝子がマイクロタンパク質へと翻訳されていることを発見した。
- 光学顕微鏡と電子顕微鏡で捉える光電子相関顕微鏡システムを改良するとともに、連続切片自動撮像システムを用いた三次元解析と組合せた新たな解析技術開発を行なった。
- プロテオミクス基盤を用いて、がん代謝に作用する新規抗腫瘍化合物の標的を同定した。
- 野生イネの、地下茎を介した情報のやりとりによる不均一窒素栄養環境に対する成長調節のしくみと、そのしくみへの植物ホルモン作用の関わりを明らかにした。
- マイクロ波誘起スルホキシド光酸化反応の機構を分光学・計算化学的手法を用いて解析した。

### 今後のビジョン

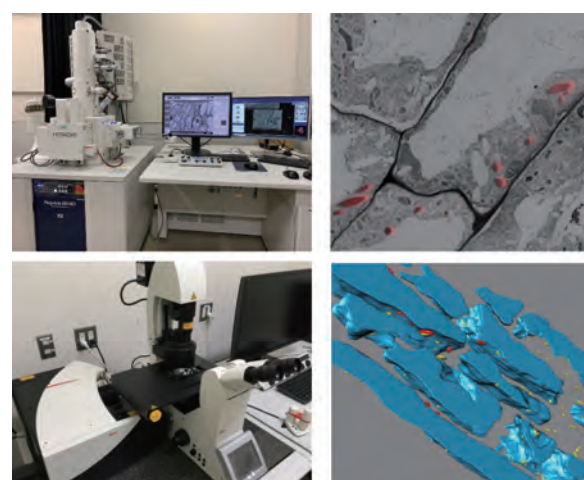
- ER-MS<sup>2</sup>に基づく分子解析法を発展させ、より広い範囲の小分子についての「その場」同定および局在解析への応用
- CRISPR-Cas9によるノックアウト細胞のスクリーニング系を用いたケミカルゲノミクスネットワーク解析プラットフォームの確立
- プロテオームデータベースの拡充とこれを利用した新規ORFの探索並びに機能解析
- ケモインフォマティクス等による植物メタボロミクス解析手法の高度化
- 蛍光顕微鏡法、CLEM法、アレイトモグラフィー法、高圧凍結技法など光学および電子顕微鏡法の開発と改良

### Research Results

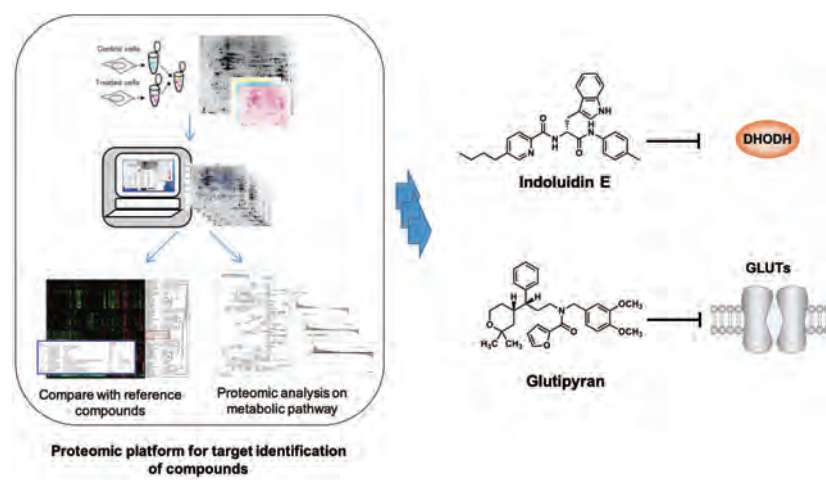
- We discovered a microprotein-coding overlapping gene of Hippo-YAP/TAZ signaling effector *SCRIB* by human proteogenomic analysis.
- We improved correlative light and electron microscopy (CLEM) using light microscopes and electron microscopes, and developed array tomography for 3D image reconstruction.
- Using a proteomic platform, we identified the targets of novel antitumor compounds that affect cancer metabolisms.
- We found a mechanism underlying efficient growth strategies of a wild rice under heterogenous nitrogen conditions and how phytohormones are involved in the mechanism.
- We analyzed spectroscopically and computationally the microwave-assisted photooxidation of sulfoxides.

### Future Vision

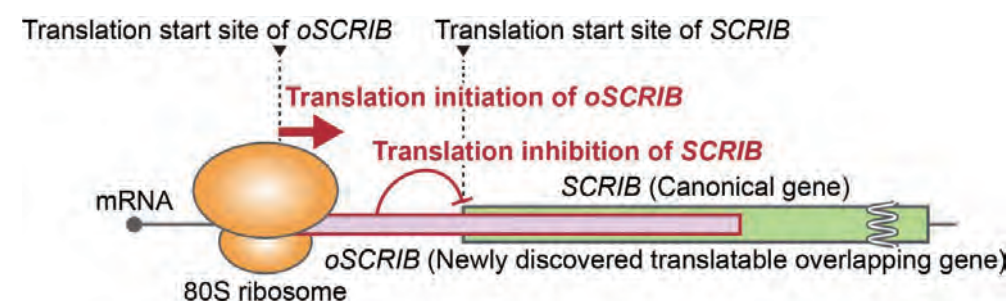
- Advancement and application of the ER-MS<sup>2</sup>-based molecular characterization method for *in-situ* identification and localization analysis of diverse small molecules
- Establishment of a platform for chemical genomics analysis using a CRISPR-Cas9 knockout screening system in human cells
- Enlargement of proteome database and its use for searching new ORFs and their functions
- Improvement of analytical methods for plant metabolomics based on chemo-informatics and other techniques
- Development and improvement of optical and electron microscopy applications such as fluorescence microscopy, CLEM, array tomography and high-pressure freezing technique



CLEM & array tomography system and confocal microscope, CLEM image and 3D image



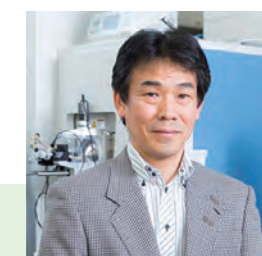
Target identification of novel antitumor compounds, indoluidin E and glutipyran, using the proteomic platform



Translational repression of a canonical gene *SCRIB* by a newly discovered translatable overlapping gene *oSCRIB*. Our study revealed that the translation initiation of *oSCRIB* results in the translational inhibition of the downstream gene *SCRIB*, which will contribute to non-excessive expression of *SCRIB* as a Hippo-YAP/TAZ signaling effector gene in human cells.

### 副プロジェクトリーダー／Vice Project Leaders

プロジェクトリーダー  
Project Leader  
平井 優美 博士(農学)  
Masami HIRAI Ph.D.



堂前 直 博士(学術)  
Naoshi DOHMAE Ph.D.



豊岡 公德 博士(理学)  
Kiminori TOYOOKA Ph.D.

プロジェクトリーダー  
Project Leader  
吉田 稔 農学博士  
Minoru YOSHIDA D.Agr.





新薬創製を目的とする  
HTSと創薬化学によって  
シード／リード化合物を創製します

近年急速に解明が進んだ膨大なゲノム情報から数多くの新たな創薬標的が明らかになってきている。こうした基礎研究の輝かしい成果から生まれた情報を最大限に応用し活用するためには、実際の医療につなげるための新しい技術や評価方法の開発が不可欠であり、それらが多くの生命科学者の次なる挑戦となりつつある。大学や公的研究所による創薬研究(アカデミア創薬)は世界の潮流であり、理研では創薬・医療技術基盤プログラム(DMP)を開始して、理研の卓越した科学技術をプラットフォームとして提供することにより、アカデミア創薬を加速することを目指している。当部門はDMPのメンバーとして、多様性に富んだ天然化合物ライブラリーとそれをハイスループットにスクリーニング(HTS)するための適切な評価系と機器システム、およびヒットからリード化合物を創製するための創薬化学をプラットフォームとして提供し、アカデミア創薬へ貢献することを目指す。

Discovery of seed/lead compounds by  
HTS and medicinal chemistry for  
development of new drugs

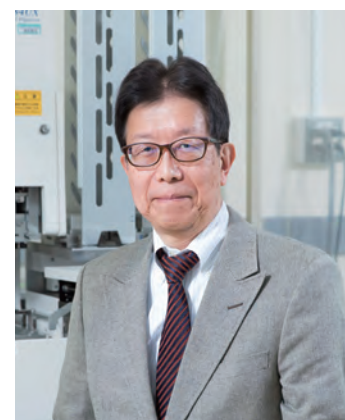
The increased availability of genomic sequence information has already allowed the identification of numerous novel drug targets. The next challenge lies in developing new technology and assays, to further expand and exploit available genomic information obtained from basic research, and begin translational programs that will lead towards actual application and patient treatment. Academic drug discovery has become a world-wide movement at universities and research institutions, in response to which the RIKEN launched the Drug Discovery and Medical Technology Platforms (DMP). Capitalizing on RIKEN's excellent track record in basic science and technology, including a vast library of bioactive natural products, state of the art equipment for high throughput screening (HTS), and medicinal chemistry for hit-to-lead and lead optimization, our division aims at making innovative contributions to the academic drug discovery effort.

今後のビジョン

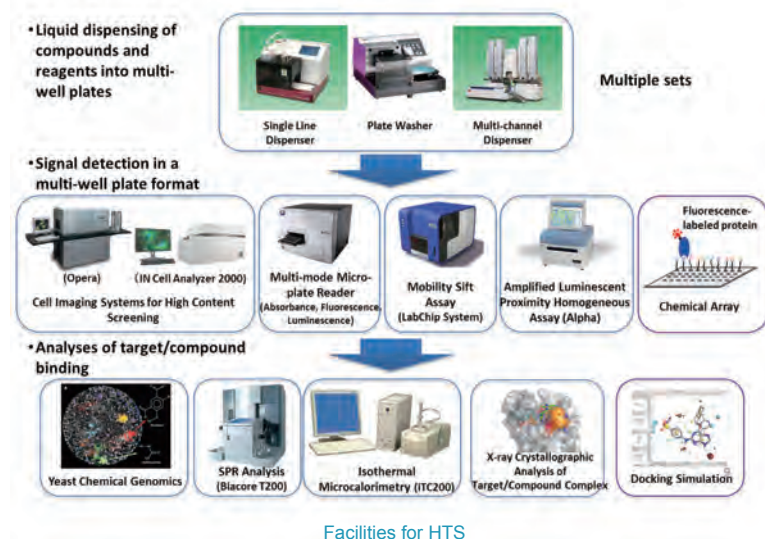
- ユニークなHTS用化合物ライブラリーの構築
- iPS細胞や幹細胞を利用したHTSやフェノタイプによるHTSの推進
- タンパク質分解誘導キメラ分子を含めた中分子創薬のプラットフォーム構築

Future Vision

- Construction of unique chemical libraries for HTS
- Promoting HTS using iPS and stem cells, and phenotypic HTS in order to find unique bioactive compounds
- Establishment of the platform for middle-molecular drug discovery including proteolysis-targeting chimeric molecules



部門長／Division Director  
吉田 稔 農学博士  
Minoru YOSHIDA D.Agr.



システムズケミカルバイオロジー研究を  
ドイツ・マックスプランク研究所と  
連携して進めました

マックスプランク研究所(ヘルベルト・ワルドマン教授およびピーター・ジーバーガー教授のグループ)との連携を中心に、システムズケミカルバイオロジーに携わる研究者間の交流促進、ならびに研究資源や情報、技術の有効活用を図りました。理研側では、独自の化合物ライブラリー(NPDepo)に加え、化合物ライブラリーから効率良く阻害剤を見つけ出す技術、マックスプランク研側では誘導体展開による、より良い生物活性を有する化合物を創出する手法など、両研究機関のコアとなる技術・手法を効果的に組み合わせることによって相乗的なケミカルバイオロジー研究を進展することができました。本課題は2022年3月に終了しました。

Proceeded the systems chemical  
biological study with  
Max Planck Institute in Germany

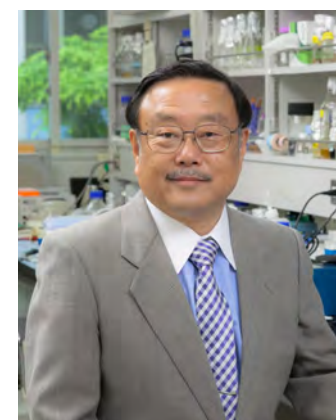
Exchanges of researchers and their resources between Max Planck Institutes (Groups of Prof. Herbert Waldmann and Prof. Peter Seeberger) and RIKEN promoted more effective use of research resources as well as information and technology in the field of systems chemical biology. In addition to our unique chemical libraries (NPDepo), both of the laboratories utilized different technologies to solve chemical biological issues, such as methods for exploring specific interactions between ligands and proteins of interest, and derivatization by chemical synthesis for making new compounds with better biological activities, opening the way for not only understanding of various biological phenomena but also drug discovery. This project was completed in March, 2022.

成果

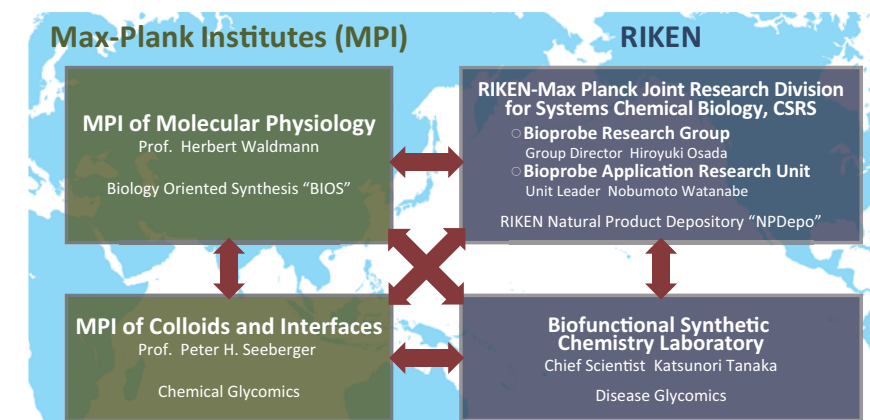
- 国際的研究者を育成するための人材交流(延べ18名)
- 双方が有する独自性のある化合物ライブラリーの交換
- 8回の合同シンポジウム、14報の共著論文

Achievement

- Personnel exchange to grow international-level researchers (18 researchers in total)
- Exchange of original chemical library of both RIKEN and Max-Planck Institute
- Joint symposium (8 times) and joint articles of collaboration (14 articles)



部門長／Division Director  
長田 裕之 農学博士  
Hiroyuki OSADA D.Agr.



Collaboration between RIKEN and Max-Planck Institute



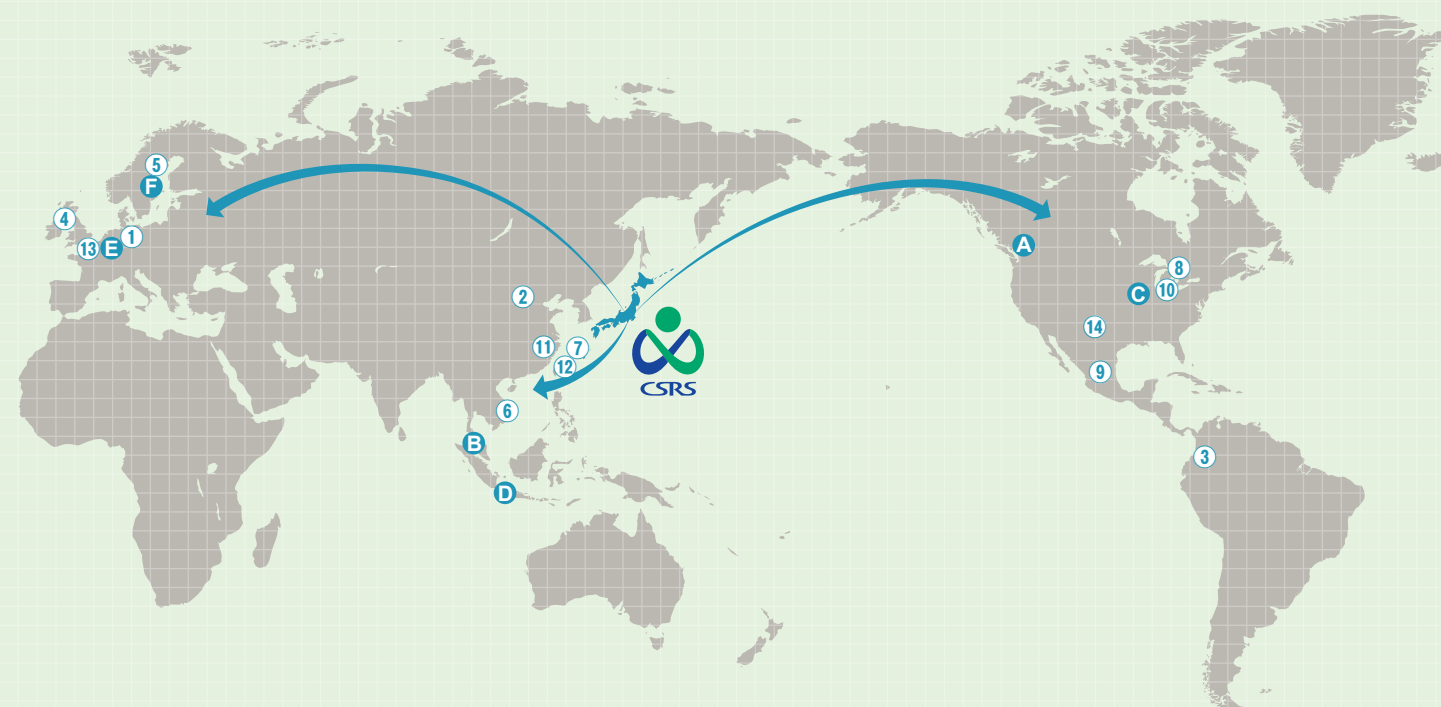
## 国際連携 International Collaborations

## 国内連携 Domestic Collaborations

### 研究協力協定

#### Research Collaboration Agreements

- ① Max Planck Institute of Molecular Plant Physiology, Germany
- ② Beihang University, China
- ③ International Center for Tropical Agriculture, Columbia
- ④ The Sainsbury Laboratory, UK
- ⑤ Umeå Plant Science Center, Sweden
- ⑥ Agricultural Genetics Institute, Viet Nam
- ⑦ National Taiwan Normal University, Taiwan
- ⑧ University of Toronto, Canada
- ⑨ National Laboratory of Genomics for Biodiversity, Cinvestav, Mexico
- ⑩ Plant Resilience Institute, Michigan State University, USA
- ⑪ Zhejiang Hangzhou Future Science and Technology City Management Committee / Zhejiang Ivy Institute of Technology, China
- ⑫ Biotechnology Center and College of Agriculture and Natural Resources, National Chung Hsing University, Taiwan
- ⑬ VIB-UGent Center for Plant Systems Biology, Belgium
- ⑭ Institute of Genomics for Crop Abiotic Stress Tolerance, Texas Tech University, USA



### 主な共同研究

#### Principal Joint Research Agreements

- A The University of British Columbia, Canada
- B Universiti Sains Malaysia, Malaysia
- C University of Minnesota, USA
- D Indonesian Rubber Research Institute, Indonesia
- E Max Plank Institute for Plant Breeding Research, Germany
- F KTH Royal Institute of Technology, Sweden

### 研究協力協定

慶應義塾大学  
神戸大学大学院科学技術イノベーション研究科  
筑波大学 つくば機能植物イノベーション研究センター  
名古屋大学 トランスフォーマティブ生命分子研究所  
横浜市立大学 木原生物学研究所  
千葉大学 植物分子科学研究センター等  
宇都宮大学 バイオサイエンス教育研究センター  
森林研究・整備機構  
かずさDNA研究所  
国立遺伝学研究所

### 主な共同研究

岡山大学  
東京大学  
名古屋大学大学院生命農学研究科  
北海道大学  
東京工業大学  
京都大学  
九州大学  
奈良先端科学技術大学院大学  
筑波大学  
東北大学  
神戸大学  
大阪大学  
海洋研究開発機構  
国際農林水産業研究センター  
産業技術総合研究所  
農業・食品産業技術総合研究機構  
水産研究・教育機構

### 連携大学院

横浜市立大学大学院生命医科学研究科 / 生命ナノシステム科学研究科 (木原生物学研究所)  
名古屋大学大学院生命農学研究科  
東京大学大学院  
農学生命科学研究科 / 理学系研究科  
埼玉大学大学院理工学研究科  
京都大学大学院理学研究科  
東京工業大学物質理工学院  
立教大学大学院理学研究科  
東京電機大学大学院工学研究科  
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科  
東京都立大学大学院理学研究科  
群馬大学大学院理工学府  
筑波大学大学院生命環境系

### Research Collaboration Agreements

Keio University  
Graduate School of Science, Technology and Innovation, Kobe University  
Tsukuba-Plant Innovation Research Center, University of Tsukuba  
Institute of Transformative Bio-Molecules, Nagoya University  
Kihara Institute for Biological Research, Yokohama City University  
Plant Molecular Science Center, Chiba University, etc.  
Center for Bioscience Research and Education, Utsunomiya University  
Forest Research and Management Organization  
Kazusa DNA Research Institute  
National Institute of Genetics

### Principal Joint Research Agreements

Okayama University  
The University of Tokyo  
Graduate School of Bioagricultural Sciences, Nagoya University  
Hokkaido University  
Tokyo Institute of Technology  
Kyoto University  
Kyushu University  
Nara Institute of Science and Technology  
University of Tsukuba  
Tohoku University  
Kobe University  
Osaka University  
Japan Agency for Marine-Earth Science and Technology  
Japan International Research Center for Agricultural Sciences  
National Institute of Advanced Industrial Science and Technology  
National Agriculture and Food Research Organization  
Japan Fisheries Research and Education Agency

### Cooperative Graduate Schools

Graduate School of Medical Life Science / Graduate School of Nanobioscience (Kihara Institute for Biological Research), Yokohama City University  
Graduate School of Bioagricultural Sciences, Nagoya University  
Graduate School of Agricultural and Life Sciences / Graduate School of Science, The University of Tokyo  
Graduate School of Science and Engineering, Saitama University  
Graduate School of Science, Kyoto University  
School of Materials and Chemical Technology, Tokyo Institute of Technology  
Graduate School of Science, Rikkyo University  
Graduate School of Engineering, Tokyo Denki University  
Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University  
Graduate School of Science, Tokyo Metropolitan University  
Graduate School of Science and Technology, Gunma University  
Faculty of Life and Environmental Science, University of Tsukuba



## 産業連携 Industrial Collaborations

当センターでは下記連携をはじめ、これまでに培った知見や技術の実用化を目指し、32社の企業と共同研究を実施しています。  
CSRS conducts collaborative research with 32 companies with the aim of practical application of our knowledge and technologies.

### 横浜ゴム(株)/ 日本ゼオン(株)

合成ゴムの材料イソプレンの生物による効率的な生産



### The Yokohama Rubber Co., Ltd. Zeon Corporation

Efficient production of isoprene, a synthetic rubber material, by organism

### (株)ユーグレナ

微細藻のバイオ燃料増産のための技術開発



### Euglena Co., Ltd.

Technology development for renewable fuel production increase from microalgae

© Euglena Co., Ltd.

## 理研所内連携 RIKEN Internal Collaborations

当センターでは、研究者の“個人知”を組織の総合力で融合し、“社会知”につなげる取り組みとして、理研の各センターとの分野横断型研究を行っています。また、理研が保有する最先端研究基盤を活用し、新たな研究成果の創出に取り組んでいます。

CSRS carries out interdisciplinary field research with several centers in RIKEN as activity of the wisdom of individual researchers to be combined with the comprehensive power of an organization and expand into social wisdom. Also we use the leading-edge research facilities of RIKEN for creation of new research results.

開拓研究本部 (CPR)  
Cluster for Pioneering Research

革新知能統合研究センター (AIP)  
Center for Advanced Intelligence Project

生命医科学研究センター (IMS)  
Center for Integrative Medical Sciences

生命機能科学研究センター (BDR)  
Center for Biosystems Dynamics Research

脳神経科学研究センター (CBS)  
Center for Brain Science

創発物性科学研究センター (CEMS)  
Center for Emergent Matter Science

光子工学研究センター (RAP)  
Center for Advanced Photonics

仁科加速器科学研究センター (RNC)  
Nishina Center for Accelerator-Based Science

計算科学研究センター (R-CCS)  
Center for Computational Science

放射光科学研究センター (RSC)  
Spring-8 Center

バイオリソース研究センター (BRC)  
BioResource Research Center



### 最先端研究基盤の活用 Leading-edge research facilities



NMR



SPRING-8



SRC



supercomputer Fugaku

As of Mar. 2022

## CSRS大学院生教育プログラム

### CSRS Graduate Student Training Program (CSRS-GSTP)

2020年4月より、CSRSに在籍する大学院生を対象としたCSRS大学院生教育プログラムを開始し、CSRSの下で将来の科学技術を支え発展させていく優秀な科学者・技術者を発掘・育成していくことを目指します。  
2021年度は、修士課程13名(一期生)と11名(二期生)を対象に、オンライン討論会を9回実施しました。

The CSRS Graduate Student Training Program (CSRS-GSTP) was launched in FY2020 for graduate students enrolled in the CSRS. Under the supervision of CSRS, this program aims to identify and foster talented young scientists capable of contributing to the advancement of science for the future.

In FY2021, 9 online discussion sessions were held for 13 (first-term) and 11 (second-term) master students.

### 2021年度討論会 / FY2021 Discussion Session

- Jun. (GSTP1) Discussion about CSRS seminar (GSTP2) Introduction CSRS-GSTP
- Jul. (GSTP1) フロー化学 (GSTP2) About CSRS
- Aug. (GSTP1) バイオ×デジタルの融合による生物生産性の向上 (GSTP2) So you wanna be a researcher
- Sep. How to do presentation
- Nov. GSTP1 Students' presentation
- Dec. GSTP2 Students' presentation
- Jan. Pursuing a Dream of Organic Chemistry Research in Japan
- Feb. The World of Lipids and Development
- Mar. Design of Biomolecular Functions using Artificial Molecules

## ダイバーシティ推進の取り組み

### Activities for Diversity

当センターは、ダイバーシティ推進にも取り組んでいます。2021年度は、研究者へのヒアリングを行い、人的ネットワークの形成促進を目指しました。理研ダイバーシティ推進室の協力のもと、下記の取り組みを実施し、RIKEN Diversity Dayでグッドプラクティスとして紹介されました。

### バーチャル空間oViceを活用した 女性研究者ネットワークの構築

バーチャルな場「oVice」を活用し、理研OGを中心に、大学や研究機関で活躍されている教授、准教授や助教の方を招聘した座談会を実施しました。また、昼休み時間を利用した交流やラジオ体操を実施しました。

### 指導的立場にある女性研究者を招聘した セミナーの開催

意思決定層での女性比率の増加が望まれる中、活躍する女性研究者の見える化を図るとともに、個人の特性に応じたロールモデルとの出会いの場を提供するため、大学等から指導的立場にある女性研究者を招聘し、セミナーを開催しました。

CSRS is working on promotion diversity. In FY2021, we asked researchers about the problems they faced and promoted the building up human networks. CSRS implemented the following initiatives with the cooperation of the RIKEN Diversity Promotion Office. Our activities were introduced as good practices at the RIKEN Diversity Day.

### Building a network of female researchers using oVice

Using “oVice”, online virtual space, we invited RIKEN OG and other professors, associate professors and assistant professors who are active in universities and research institutes to do roundtable talk. In addition, we used the lunch time for communication and radio exercises.

### Seminars inviting female researchers in leadership positions

In response to the desire to increase the ratio of female in the decision-making position, we invited female researchers in leadership positions from universities and other organizations, and held seminars to visualize active female researchers and provide opportunities to meet with role models according to individual characteristics.





G: グループ T: チーム U: ユニット RG: Research Group RT: Research Team RU: Research Unit U: Unit

13

CLIMATE ACTION

15

USE OF LAND

### ブタジエンのバイオ生産に初成功

#### First success in bioproduction of butadiene

2021.04.13

細胞生産研究チーム / Cell Factory Research Team



微生物の培養(発酵)装置、ジャーファーマンター

Jar fermenter: Microorganism culture (fermentation) equipment

Original article

Direct 1,3-butadiene biosynthesis in *Escherichia coli* via a tailored ferulic acid decarboxylase mutant. *Nat. Commun.* **12**, 2195 (2021)



左から / From left  
森 裕太郎(研究員) / Yutaro MORI (Research Scientist)  
野田 修平(研究員) / Shuhei NODA (Research Scientist)  
白井 智量(上級研究員) / Tomokazu SHIRAI (Senior Scientist)  
近藤 昭彦(チームリーダー) / Akihiko KONDO (Team Leader)

研究チームは、芳香族化合物分解菌が保有する「ムコン酸生産経路」と「ムコン酸からのブタジエン生成酵素」を組み合わせ、大腸菌内にブタジエン合成経路を構築しました。フェルラ酸脱炭酸酵素(FDC)を改変することで新しいブタジエン生成酵素を開発し、ブタジエン生産能を改変前の1,000倍以上に引き上げることに成功しました。そして、このFDC改変体を用いることで、バイオマス資源の構成成分であるグルコースから直接ブタジエンを培養液1Lあたり40mg合成することに成功しました。さらに、培養条件を最適化することで、そのブタジエン生産量は50倍以上向上しました。成果は、持続可能な循環型社会の実現に大きく貢献すると期待できます。

The research team now established a butadiene synthetic pathway in *Escherichia coli* by combining the "muconic acid-producing pathway" harbored in aromatic compound-degrading bacteria and "an enzyme producing butadiene from muconic acid". Then they developed a new butadiene-producing enzyme by modifying ferulic acid decarboxylase (FDC), and successfully increased the ability to produce butadiene by 10 times compared with that before the modification. Further, using this FDC variant, 40 mg butadiene per liter of culture was synthesized for the first time directly from glucose that is a constituent of biomass. In addition, the amount of produced butadiene rose 50-fold by optimizing the conditions of the culture. These findings will contribute significantly to the achievement of a sustainable society with an environmentally-sound material cycle.

12

RESPONSIBLE CONSUMPTION AND PRODUCTION

### ルーフ配位子で位置選択的合成に成功

#### Molecular roof for selective synthesis

2022.02.11

機能有機合成化学研究チーム / Advanced Organic Synthesis Research Team



ルーフ配位子を持つイリジウム触媒を用いた芳香族化合物のメタ位選択的のホウ素化反応

"Roof" Ligand for Selective Functionalization of Arenes

Original article

Remote steric control for undirected *meta*-selective C–H activation of arenes. *Science* **375**, 658–663 (2022)



左から / From left  
ラウレアン・イリエシュ(チームリーダー) / Laurean ILIES (Team Leader)  
浅子 壮美(上級研究員) / Sobi ASAKO (Senior Scientist)

研究チームは、金属触媒の配位子として知られる2,2'-ビピリジンを経路を3次元的に拡張した化合物に「屋根」を取り付けた配位子(ルーフ配位子)を設計し、Ir錯体と共に触媒として用いることで、さまざまな芳香族炭化水素のホウ素化反応がメタ位選択的に進行することを見いだしました。このルーフ配位子/イリジウム触媒は、置換基から最も離れた反応点であるパラ位を選択的にふさぐことで、1工程でのメタ位選択的の反応を達成しました。本反応は、アルキルベンゼン、アニリン、フェノール誘導体などの芳香族炭化水素のメタ位選択的の官能基化に利用できるほか、複雑な医薬品分子の官能基化もメタ位選択的に行えます。本成果は、医薬品や機能性分子の選択的かつ効率的な合成手法の開発に貢献すると期待できます。

The research team designed a bioinspired catalytic system that creates a molecular pocket to fit the substrate only in a determined orientation, to achieve *meta*-selective functionalization of arenes. The catalytic system uses a roof-like ligand: a molecular "roof" was attached perpendicularly to 2,2'-bipyridine, a molecule well-known as a ligand for metal catalysts. They then found that the complex of Ir with this ligand enables *meta*-selective borylation of various arenes, because this roof-like ligand/Ir catalyst creates a molecular pocket that hinders the approach of the substrate in a *para* orientation. This reaction can be used to *meta*-selectively functionalize arenes including alkylbenzenes, anilines, and phenol derivatives, as well as complex drug molecules. These findings are expected to contribute to the development of selective and efficient techniques to synthesize medical and agricultural drugs and functional molecules.

Date	プレスリリースタイトル / Titles of Press Release	研究室 / Labs
2021.04.13	ブタジエンのバイオ生産に初成功 First success in bioproduction of butadiene	細胞生産研究 T Cell Factory RT
2021.04.20	皮膚表皮細胞の細胞死過程を解明 Cell death process of outermost epidermal layer is elucidated	質量分析・顕微鏡解析 U Mass Spectrometry and Microscopy U
2021.05.19	植物が地上に繁栄できた鍵 A key that has enabled plants to thrive on Earth	合成ゲノミクス研究 G Synthetic Genomics RG
2021.05.25	植物が硫黄栄養をリサイクルする経路を解明 Pathway to recycle nutrient sulfur in plants is elucidated	代謝システム研究 T Metabolic Systems RT
2021.05.25	コムギの光合成は 2 段階の葉緑体発生過程を経て成立する Photosynthesis is established through two-staged chloroplast biogenesis in wheat	バイオ生産情報研究 T Bioproductivity Informatics RT
2021.06.03	触媒活性理論の実証に前進 First experimental evidence to support a new theory for catalytic activity	生体機能触媒研究 T Biofunctional Catalyst RT
2021.06.08	ナノカプセルを利用した植物ゲノム編集 Plant genome editing using a nanocapsule	バイオ高分子研究 T Biomacromolecules RT
2021.06.09	植物病原菌の宿主を決める因子の発見 Determinants of host specificity in a plant pathogenic fungus are identified	植物免疫研究 G Plant Immunity RG
2021.06.10	ジアステレオ収束的な (3+2) 環化付加型反応の開発 Development of diastereoconvergent (3 + 2) cycloadditions	触媒・融合研究 G Catalysis and Integrated RG
2021.06.10	光捕集複合体フィコビリソームの単粒子構造解析 Single-particle structure analysis of light-harvesting phycobilisome complex	生命分子解析 U Biomolecular Characterization U
2021.06.15	「甘草」なのに「甘くない」のはなぜ? Why are some <i>Glycyrrhiza</i> species not sweet?	統合メタボロミクス研究 G Metabolomics RG
2021.06.16	アブシシン酸の輸送を介した気孔開度の調節 Controlling leaf stomatal aperture via abscisic acid transport	適応制御研究 U Dormancy and Adaptation RU
2021.06.16	三種の光を感知する新しい光受容体を発見 A new photoreceptor detecting three types of light is identified	合成ゲノミクス研究 G Synthetic Genomics RG
2021.07.12	ハフサイの遺伝子発現調節機構を解明 Gene Expression Regulatory Mechanism Analyzed in Chinese Cabbage	植物ゲノム発現研究 T Plant Genomic Network RT
2021.07.21	植物が生長とストレス応答を切り換える仕組みを解明 Mechanism of plants to switch between growth and stress responses	機能開発研究 G Gene Discovery RG
2021.07.28	人工クモ糸の物性を劇的に改善する新物質を発見 Discovery of new substance that dramatically improves the mechanical properties of artificial spider silk	バイオ高分子研究 T Biomacromolecules RT
2021.07.29	水陸両生水草ミズハコベが姿を変える仕組みを解明 Mechanism of vernal water-starwort, an amphibious plant, to change its form is revealed	質量分析・顕微鏡解析 U Mass Spectrometry and Microscopy U
2021.08.06	植物の葉器官のサイズ制御の長年の謎を証明 Answer found to the long-standing question of size control of plant leaf organs	代謝システム研究 T / 適応制御研究 U Metabolic Systems RT Dormancy and Adaptation RU

28

29



プレスリリース Press Releases

Date	プレスリリースタイトル / Titles of Press Release	研究室 / Labs
2021.08.11	アスパラガス成分に血圧降下作用があることを発見 A blood pressure-lowering effect of asparagus	統合メタボロミクス研究 G Metabolomics RG
2021.08.19	天然物が持つ鏡像異性な環状骨格を作り分ける Producing individual enantiomeric cyclic skeletons of natural products	天然物合成研究 U Natural Product Biosynthesis RU
2021.08.20	植物の再生と防御のスイッチ Switch for regeneration and defense in plant	細胞機能研究 T / 植物免疫研究 G Cell Function RT / Plant Immunity RG
2021.08.24	植物のアンモニウム毒性の原因を解明 Causes of ammonium toxicity in plants are identified	質量分析・顕微鏡解析 U Mass Spectrometry and Microscopy U
2021.09.03	植物の乾燥耐性とバイオマス生産性を高める化合物を発見 Discovery of a compound that enhances drought stress tolerance and biomass productivity of plants	植物ゲノム発現研究 T Plant Genomic Network RT
2021.09.14	イントロン由来の異常タンパク質が与えるストレス Stress given by abnormal proteins derived from introns	ケミカルゲノミクス研究 G 生命分子解析 U Chemical Genomics RG Biomolecular Characterization U
2021.09.17	がん抑制遺伝子の発現に影響を与える新しい遺伝子を発見 Discovery of a new gene affecting expression of cancer suppressor genes	生命分子解析 U Biomolecular Characterization U
2021.10.08	がんの増殖、転移、エンドトキシンショックを抑える化合物を発見 Discovery of a compound that attenuates tumor growth, metastasis, and endotoxic shock	ケミカルバイオロジー G Chemical Biology RG
2021.10.21	マイクロ波と光のアンサンブル Ensemble of Microwave and Light	グリーンナノ触媒研究 T 分子構造解析 U Green Nanocatalysis RT Molecular Structure Characterization U
2021.10.23	リンが欠乏した植物の成長に必要な化合物を発見 Discovery of compounds necessary for the growth of phosphorus-starved plants	植物脂質研究 T Plant Lipid RT
2021.11.05	植物の組織修復と接ぎ木における器官再接着に必要な転写因子を発見 Discovery of a transcription factor necessary for tissue repair and organ reconnection in plants grafting	細胞機能研究 T Cell Function RT
2021.11.11	迅速な自己修復性を示す機能性材料の開発に成功 Successful development of a functional material that exhibits rapid self-healing	先進機能触媒研究 G Advanced Catalysis RG
2021.11.12	難消化性デンプンを豊富に合成するキャッサバ植物の開発 Development of cassava plants that increase resistant starch content.	植物ゲノム発現研究 T Plant Genomic Network RT
2021.11.17	窒素固定を行うアナバネヘテロシストの光捕集機構を解明 Elucidation of the light-harvesting mechanism of nitrogen-fixing Anabaena heterocysts	生命分子解析 U Biomolecular Characterization U
2021.11.26	東南アジアのキャッサバ重要品種の形質転換系を開発 Development of a cassava transformation system for the Southeast Asian elite variety	植物ゲノム発現研究 T Plant Genomic Network RT
2021.12.08	ミトコンドリア酵素の阻害剤による新しい抗がんメカニズムの発見 Discovery of novel anti-cancer mechanism using mitochondrial enzyme inhibitors	ケミカルバイオロジー研究 G Chemical Biology RG

G: グループ T: チーム U: ユニット RG: Research Group RT: Research Team RU: Research Unit U: Unit

Date	プレスリリースタイトル / Titles of Press Release	研究室 / Labs
2021.12.09	有機合成の難題である複雑な反応の機械学習・データ駆動型触媒設計による制御 Control of complicated organic reactions using machine learning/data-driven catalyst design	先進機能触媒研究 G Advanced Catalysis RG
2021.12.15	植物の免疫応答を抑制する化合物を発見 Discovery of compounds that suppress plant immune responses	植物免疫研究 G ケミカルバイオロジー研究 G Plant Immunity RG / Chemical Biology RG
2022.01.06	植物で新奇な細胞内取り込み機構を誘起するペプチド A synthetic peptide that induces a novel cellular uptake mechanism in plants	バイオ高分子研究 T Biomacromolecules RT
2022.02.03	金属硫化物を用いた二酸化炭素還元電極触媒の設計指針を提示 Guideline for designing carbon dioxide reduction electrocatalysts using metal sulfides	生体機能触媒研究 T Biofunctional Catalyst RT
2022.02.04	植物の地下での情報のやりとりを発見 Plant underground communication is discovered	質量分析・顕微鏡解析 U Mass Spectrometry and Microscopy U
2022.02.07	計算機上で収集したデータの機械学習による不斉触媒設計 Designing chiral catalysts via machine learning using computational screening data	先進機能触媒研究 G Advanced Catalysis RG
2022.02.09	最適な根の長さとは What determines the optimal length of roots?	機能開発研究 G / 細胞機能研究 T バイオ生産情報研究 T Gene Discovery RG / Cell Function RT Bioproductivity Informatics RT
2022.02.09	がん細胞のフェロトーシスを増強する化合物を発見 Compound that enhances ferroptosis of cancer cells is identified	ケミカルバイオロジー研究 G バイオプローブ応用研究 U Chemical Biology RG Bioprobe Application RU
2022.02.11	ループ配位子で位置選択的合成に成功 Molecular roof for selective synthesis	機能有機合成化学研究 T Advanced Organic Synthesis RT
2022.02.15	酸性環境で駆動する非貴金属水電解触媒 A new, sustainable way to make hydrogen for fuel cells and fertilizers	生体機能触媒研究 T Biofunctional Catalyst RT
2022.02.23	スプレーで植物を改変 Nanocarrier spray: better crops without genetic modification	バイオ高分子研究 T Biomacromolecules RT
2022.03.04	カビから見つけた抗マラリア化合物 A new antimalarial compound is found in mold	ケミカルバイオロジー研究 G Chemical Biology RG
2022.03.09	常識を覆す糖の再排出メカニズムの発見 Discovery of a novel re-releasing mechanism defies the existing knowledge	細胞生産研究 T Cell Factory RT
2022.03.11	農薬耐性イネいもち病菌の防除化合物 Chemical to control pesticide-resistant rice blast fungus	ケミカルバイオロジー研究 G Chemical Biology RG
2022.03.18	植物の細胞分裂期の代謝物質を解明 Metabolites during plant mitosis are clarified	合成ゲノミクス研究 G Synthetic Genomics RG
2022.03.31	光合成真核生物で初の光化学系Ⅰ複合体の多量体構造を解明 Structure of oligomeric photosystem I is first revealed in a photosynthetic eukaryote	生命分子解析 U Biomolecular Characterization U



受賞 Awards

Date	賞 / Awards	受賞者 / Awardees	研究室 / Labs
2020.12.07	米国植物生物学会パイオニア会員 ASPB Pioneer Members	篠崎 一雄 特別顧問 Kazuo SHINOZAKI Senior Advisor	CSRS CSRS
2021.02.13	J-mit 特別オンラインシンポジウム最優秀発表賞 J-mit Special Online Symposium Award for Most Outstanding Presentation	小林 大貴 客員研究員 Hiroki KOBAYASHI Visiting Scientist	創薬シード化合物探索基盤U Drug Discovery Seed Compounds Exploratory U
2021.02.13	J-mit 特別オンラインシンポジウム優秀発表賞 J-mit Special Online Symposium Award for Outstanding Presentation	伊藤 孝 研究員 Takashi ITO Research Scientist	ケミカルゲノミクス研究G Chemical Genomics RG
2021.03.31	日本農芸化学会2021年度大会トピックス賞 Hot Topics Award at 2021 Annual Meeting of Japan Society for Bioscience, Biotechnology, and Agrochemistry	吉田 稔 グループディレクター Minoru YOSHIDA Group Director	ケミカルゲノミクス研究G Chemical Genomics RG
		西村 慎一 客員研究員 Shinichi NISHIMURA Visiting Scientist	
		松山 晃久 専任研究員 Akihisa MATSUYAMA Senior Research Scientist	
		チャールズ・ブーン チームリーダー Charles BOONE Team Leader	分子リガンド標的研究T Molecular Ligand Target RT
		八代田 陽子 副チームリーダー Yoko YASHIRODA Deputy Team Leader	
		シーナ・リ 研究員 Sheena LI Research Scientist	
2021.04.14	文部科学大臣表彰(科学技術賞 研究部門) The Commendation for Science and Technology by the Minister of Education, Culture, Sports, Science and Technology (Awards for Science and Technology, Research Category)	白須 賢 副センター長 Ken SHIRASU Deputy Director	CSRS CSRS
2021.04.29	紫綬褒章 Medal with Purple Ribbon	長田 裕之 グループディレクター Hiroyuki OSADA Group Director	ケミカルバイオロジー研究G Chemical Biology RG
2021.06.05	繊維学会賞 Award of The Society of Fiber Science and Technology, Japan	沼田 圭司 チームリーダー Keiji NUMATA Team Leader	バイオ高分子研究T Biomacromolecules RT
2021.06.08	EMBOアソシエイト会員 EMBO Associate Member	杉本 慶子 チームリーダー Keiko SUGIMOTO Team Leader	細胞機能研究T Cell Function RT
2021.06.11	繊維学会 優秀口頭発表賞 Excellent Presentation Award in the Annual Meeting of the SFSTJ	ジエンミン・チェン 特別研究員 Jianming CHEN Postdoctoral Researcher	バイオ高分子研究T Biomacromolecules RT
2021.06.13	第44回日本基礎老化学会大会 Most Impressive Presentator Most Impressive Presentator of The 44th Annual Meeting of Japan Society for Biomedical Gerontology	伊藤 孝 上級研究員 Takashi ITO Senior Scientsit	ケミカルゲノミクス研究G Chemical Genomics RG
2021.06.25	2021ウェインG.ワトソン賞生物学・実験リサーチ賞 2021 Wayne G. Watson Award for Biologic or Experimental Research	長田 裕之 グループディレクター Hiroyuki OSADA Group Director	ケミカルバイオロジー研究G Chemical Biology RG
		川谷 誠 専任研究員 Makoto KAWATANI Senior Research Scientist	
2021.09.17	染色体学会 ベストプレゼンテーション賞 The Society of Chromosome Research The Best Presetation Award	斉藤 和季 センター長 Kazuki SAITO Director	CSRS CSRS
		ライ・アミット 研究員 Rai AMIT Research Scientist	統合メタボロミクス研究G Metabolomics RG
2021.09.18	2021年度(第35回)日本放線菌学会大会 大村賞 The 2021 Annual Meeting of the Society for Actinomycetes Japan Omura Award	高橋 俊二 ユニットリーダー Shunji TAKAHASHI Unit Leader	天然物生合成研究U Natural Product Biosynthesis RU
2021.10.13	バイオインダストリー奨励賞 Bioindustry Research Awards	沼田 圭司 チームリーダー Keiji NUMATA Team Leader	バイオ高分子研究T Biomacromolecules RT

G: グループ T: チーム U: ユニット RG: Research Group RT: Research Team RU: Research Unit U: Unit

Date	賞 / Awards	受賞者 / Awardees	研究室 / Labs
2021.11.16	Highly Cited Researchers 2021 Highly Cited Researchers 2021	斉藤 和季 センター長 Kazuki SAITO Director	CSRS CSRS
		篠崎 一雄 特別顧問 Kazuo SHINOZAKI Senior Advisor	
		白須 賢 副センター長 Ken SHIRASU Deputy Director	
		関 原明 チームリーダー Motoaki SEKI Team Leader	植物ゲノム発現研究T Plant Genomic Network RT
		瀬尾 光範 ユニットリーダー Mitsunori SEO Unit Leader	適応制御研究U Dormancy and Adaptation RU
		ラムーソン ファン・チャン 客員主管研究員 Lam-Son Phan TRAN Senior Visiting Scientist	バイオ生産情報研究T Bioproductivity Informatics RT
		榊原 均 客員主管研究員 Hitoshi SAKAKIBARA Senior Visiting Scientist	質量分析・顕微鏡解析U Mass Spectrometry and Microscopy U
		小嶋 美紀子 専門技術員 Mikiko KOJIMA Expert Technician	
		木羽 隆敏 客員研究員 Takatoshi KIBA Visiting Scientist	合成ゲノミクス研究G Synthetic Genomics RG
		篠崎 和子 客員研究員 Kazuko SHINOZAKI Visiting Scientist	機能開発研究G Gene Discovery RG
		藤田 泰成 客員研究員 Yasunari FUJITA Visiting Scientist	
		峠 隆之 客員研究員 Takayuki TOHGE Visiting Scientist	統合メタボロミクス研究G Metabolomics RG
2021.11.26	日本プロセス化学会JSPC優秀賞 JSPC Award for Excellence	浅子 壮美 上級研究員 Sobi ASAKO Senior Scientist	機能有機合成化学研究T Advanced Organic Synthesis RT
		高橋 一光 特別研究員 Ikko TAKAHASHI Postdoctoral Researcher	
		ラウレアン・イリエシュ チームリーダー Laurean ILIES Team Leader	
2021.12.10	長白山友誼奨(長白山友好賞) The People's Government of Jilin Province Changbai Mountain Friendship Award	渡邊 信元 ユニットリーダー Nobumoto WATANABE Unit Leader	バイオプローブ応用研究U Bioprobe Application RU
		長田 裕之 グループディレクター Hiroyuki OSADA Group Director	ケミカルバイオロジー研究G Chemical Biology RG
2022.03.14	日本学士院賞 Japan Academy Prize	侯 召民 グループディレクター Zhaomin HOU Group Director	先進機能触媒研究G Advanced Catalysis RG
2022.03.23	PCP Top Cited Regular Paper Award PCP Top Cited Regular Paper Award	榊原 均 客員主管研究員 Hitoshi SAKAKIBARA Senior Visiting Scientist	質量分析・顕微鏡解析U Mass Spectrometry and Microscopy U
		竹林 裕美子 テクニカルスタッフI Yumiko TAKEBAYASHI Technical Staff I	
2022.03.25	栃木県イメージアップ貢献賞 Tochigi Prefecture Image Improvement Contribution Award	篠崎 一雄 特別顧問 Kazuo SHINOZAKI Senior Advisor	CSRS CSRS



セミナー CSRS Seminars

Date	Title	Speaker	Affiliation	Host
2021.06.21	Field pathogenomics uncovers potential re-emergence of wheat stem rust	Dr. Ayako Tushima	Diane Saunders group, John Innes Centre, UK	Plant Immunity RG
2021.07.27	核酸分析の最前線1 質量分析計を用いた核酸医薬品の定量法の開発並びにその代謝物・類縁体の網羅的同定への応用	孫 雨晨 博士	国立医薬品食品衛生研究所	生命分子解析U
2021.08.06	Nicotinamide Phosphoribosyltransferase Inhibitors Selectively Induce Apoptosis of AML Stem Cells by Disrupting Lipid Homeostasis	Dr. Amit Subedi	Princess Margaret Cancer Centre, University Health Network, Canada	Bioprobe Application RU
2021.08.06	Metal-ligand Cooperative Small Molecule Activation by Rhodium NNN-Pincer Complexes	Prof. Paul G. HAYES	Organometallic Chemistry University of Lethbridge, Canada	Advanced Catalysis RG
2021.09.07	Characterization of cambium stem cells using nuclear RNA-seq analysis identifies stem cell-specific signatures	Dr. Dongbo Shi	Cell Function RT, RIKEN CSRS	Cell Function RT
2021.09.14	Isotopolog metabolomics in plant terpenoid research	Dr. Michael Phillips	Department of Biology University of Toronto, Canada	Metabolic Systems RT / Mass Spectrometry and Microscopy U
2021.09.22	Engineering modular polyketide synthases using the updated module definition	Dr. Takeshi Miyazawa	Department of Molecular Biosciences, University of Texas at Austin. USA	Natural Product Biosynthesis RU
2021.10.11	<b>Chemical Biology Luncheon Seminar</b> Chemical biology of membrane-targeting natural products and cell-cell communication molecules	Dr. Shinichi Nishimura	Graduate School of Agricultural and Life Sciences, The University of Tokyo	Molecular Ligand Target RT / Catalysis and Integrated RG
2021.10.19	<b>Chemical Biology Luncheon Seminar</b> Alkyne-tag technologies using Raman spectroscopy and metal complex: Application for chemical biology research	Dr. Kosuke Dodo	RIKEN CSRS	
2021.10.27	Two tales of Diels-Alderases: How decalin skeletons are stereo-selectively constructed	Prof. Shingo Nagano	Department of Chemistry and Biotechnology, Graduate School of Engineering, Tottori University	Natural Product Biosynthesis RU
2021.11.01	<b>Chemical Biology Luncheon Seminar</b> Insights into Phosphatase-activated Chemical Defense in a Marine Sponge Holobiont	Dr. Toshiyuki Wakimoto	Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University	Molecular Ligand Target RT / Catalysis and Integrated RG
2021.11.04	天然物生合成における酵素的ペリ環状反応	大橋 雅生 博士	カリフォルニア大学ロサンゼルス校	ケミカルバイオロジー研究G
2021.11.09	<b>Chemical Biology Luncheon Seminar</b> Phenotypic screenings, iHOPE and MorphoBase, for drug discovery	Dr. Yushi Futamura	RIKEN CSRS	Molecular Ligand Target RT / Catalysis and Integrated RG
2021.11.16	<b>Chemical Biology Luncheon Seminar</b> Fusicoccin: A chemical modulator for 14-3-3 interactions	Dr. Junko Ohkanda	Academic Assembly, Institute of Agriculture, Shinshu University	
2021.11.17	核酸分析の最前線 2 アンチセンス核酸医薬開発における人工核酸の役割	山口 卓男 先生	大阪大学大学院薬学研究科	生命分子解析U
	核酸の効率的な化学修飾を可能にするリンカーの開発	小島 直 先生 小松 康雄 先生	産業技術総合研究所 生命工学領域	
	LC/MSを用いた合成オリゴ核酸の不純物確認	斎藤 恵美 先生	味の素バイオフーマーサービス 株式会社 ジーンデザイン	

G: グループ U: ユニット RG: Research Group RT: Research Team RU: Research Unit U: Unit

Date	Title	Speaker	Affiliation	Host
2021.11.19	pH-driven carbon reduction at the Origin of Life	Dr. Victor Sojo	Bioinformatics & Computational Biology, American Museum of Natural History, USA	Biofunctional Catalyst RT
2021.11.22	<b>Chemical Biology Luncheon Seminar</b> Target identification and binding mode analysis of bioactive marine natural products	Dr. Masaki Kita	Graduate School of Bioagricultural Sciences, Nagoya University	Molecular Ligand Target RT / Catalysis and Integrated RG
2021.11.30	<b>Chemical Biology Luncheon Seminar</b> Uncovering functions of novel lysine acyl modifications	Dr. Akihiro Ito	School of Life Sciences, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences	
2021.12.03	<b>Chemical Biology Luncheon Seminar</b> Identification and development of novel therapeutically effective antimicrobials	Dr. Hiroshi Hamamoto	Teikyo University Institute of Medical Mycology	
2021.12.06	<b>Chemical Biology Luncheon Seminar</b> Regulation of the circadian clock protein Cryptochrome by small molecule compounds	Dr. Tsuyoshi Hirota	Institute of Transformative Bio-Molecules, Nagoya University	
2021.12.10	<b>Chemical Biology Luncheon Seminar</b> Parasitic strategies of Ralstonia solanacearum invading fungi as well as plants	Dr. Kenji Kai	Graduate School of Life and Environmental Sciences, Osaka Prefecture University	Biofunctional Catalyst RT
2022.01.19	Condensate Formation by Glycolytic Enzymes To Alter Carbon Metabolism under Hypoxia	Dr. Natsuko Miura	Graduate School of Life and Environmental Sciences, Osaka Prefecture University	
2022.02.04	Iron-catalysis for and photocatalysis inspired by development of organic electronic materials	Prof. Rui Shang	Graduate School of Science, The University of Tokyo	Advanced Organic Synthesis RT
2022.02.16	Substrate specificity of tRNA-dependent amide bond-forming enzyme	Dr. Chitose Maruyama	Faculty of Bioscience and Biotechnology, Fukui Prefectural University	Natural Product Biosynthesis RU
2022.02.22	Time-Resolved Spectroscopy for Understanding how Charges Drive Metal Oxide Catalysts for Water Oxidation	Dr. Heinz Frei	Lawrence Berkeley National Laboratory, USA	Biofunctional Catalyst RT
2022.03.02	Plasma membrane damage-induced senescent cells promote wound healing via paracrine signaling	Dr. Keiko Kono	Membranology Unit, Okinawa Institute of Science and Technology Graduate University	Molecular Ligand Target RT
2022.03.08	有用物質生産のための酵素反応系の開発	木野 邦器 教授	早稲田大学理工学術院	ケミカルバイオロジー研究G
2022.03.09	Design of Biomolecular Functions using Artificial Molecules	Prof. Shinsuke Sando	Department of Chemistry & Biotechnology. School of Engineering, The University of Tokyo	Plant Immunity RG
2022.03.11	核酸分析の最前線 3 mRNA医薬品キャラクタリゼーションのための同位体希釈質量分析	中山 洋 専任研究員	理研CSRS 生命分子解析ユニット	生命分子解析U
	微生物を利用した長鎖RNA大量発現系の開発	羽城 周平 先生	味の素株式会社 バイオ・ファイン研究所	



# ニュース&イベント News & Events

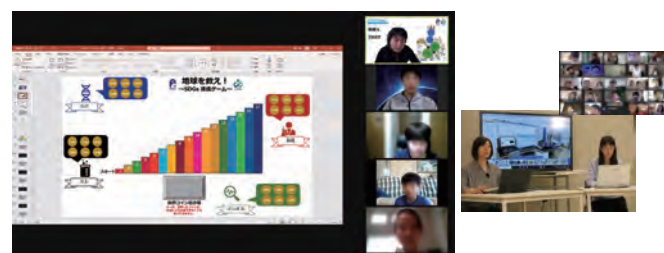
2021.04.15-16

2020年度CSRS成果報告会  
FY2020 CSRS Annual Progress Report



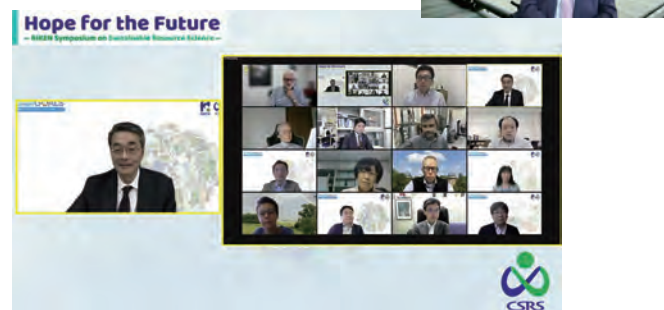
2021.04.17

理研 和光地区 一般公開  
RIKEN Wako Campus Open Day



2021.05.28

理研CSRS国際シンポジウム  
“Hope for the Future”  
RIKEN CSRS International Symposium  
“Hope for the Future”



2021.06.04

第6回触媒インフォマティクスシンポジウム  
The 6th Catalyst Informatics Symposium



2021.10.09

理研 横浜地区 一般公開  
RIKEN Yokohama Campus Open Day



2021.10.12

理研CSRS—千葉大植物分子科学研究センター  
植物科学ジョイントセミナー  
Joint Seminar on Plant Science between RIKEN CSRS and  
Plant Molecular Science Center, Chiba Univ.

2021.10.22-12.03

VIB Plant Systems Biology Center—理研CSRS  
セミナーシリーズ  
VIB Plant Systems Biology Center - RIKEN CSRS Seminar Series

2021.10.26

第8回理研-マックスプランク連携研究センター  
システムズケミカルバイオロジー 合同シンポジウム  
The 8th Joint Symposium of RIKEN-Max Plank  
Joint Research Center for Systems Chemical Biology

2021.11.17

CSRSの研究者12名が  
「Highly Cited Researchers 2021」に選出  
Twelve CSRS researchers have been selected for  
Highly Cited Researchers 2021

2021.11.19

共同研究推進プログラム発足・セミナー開催  
Joint Research Promotion Program started  
and held a seminar



2021.11.29

2021年度CSRS中間報告会  
FY2021 CSRS Interim  
Progress Report



2021.11.30

植物科学シンポジウム2021  
—植物科学からグリーンイノベーションへ—  
Plant Science Symposium 2021

2021.12.07

和光市民大学2021  
「水の電気分解による水素製造:現状と未来」  
大岡英史 生体機能触媒研究チーム・研究員  
Wako-shi Community College 2021  
Hideshi OOKA, Research Scientist, Biofunctional Catalyst RT



2021.12.19

理研DAY:研究者と話そう!  
「ゴムとのが〜い付き合い方 —めざせSDGs—」  
蒔田由布子 合成ゲノミクス研究グループ・上級研究員  
RIKEN DAY  
Yuko MAKITA, Senior Scientist, Synthetic Genomics RG

2021.12.22

インフォマティクス・データ科学推進プログラム  
成果報告会  
Programs for the promotion of informatics and data science  
Progress Report

2022.01.27

理研ダイバーシティデー  
RIKEN Diversity Day

2022.02.10

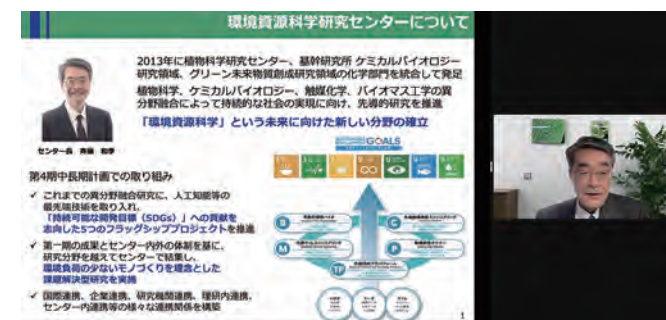
第4回RIKEN-KRIBBケミカルバイオロジーシンポジウム  
The 4th RIKEN-KRIBB Chemical Biology Symposium

2022.03.01

Cell Press editorial talk  
Cell Press editorial talk

2022.03.02

宇都宮大学バイオサイエンス教育研究センター  
—理研CSRS ジョイントシンポジウム  
植物を「観る」から農作物を「みる」へ  
Center for Bioscience Research and Education,  
Utsunomiya Univ.-RIKEN CSRS Joint Symposium



2022.03.11

理研 横浜サイエンスカフェ  
「傷ついても蘇る! 組織・個体を再生する植物の力を  
科学する」  
岩瀬 哲 細胞機能研究チーム・上級研究員  
RIKEN Yokohama Science Cafe  
Akira IWASE, Senior Scientist, Cell Function RT



2022.03.15

ERATO国際シンポジウム  
"Chemistry and Plant Biology"  
ERATO International Symposium  
"Chemistry and Plant Biology"

2022.03.17

ERATO沼田オルガネラ反応クラスター  
成果報告会  
ERATO Numata Organellar Reaction Cluster Project Symposium



# CSRSタスクフォース

## SDGsに基づいたCSRSの取組みと これからのScience

センター長直下に組織された次世代若手研究者(タスクフォースメンバー)が、SDGs17ゴールの下に設定された169のターゲットとCSRSおよび理研の研究活動を紐付けし、CSRSが取り組むべきこれからのサイエンスを検討しました。

### CSRS Task force

The next generation of young researchers (task force members) organized directly under the center director linked the 17 SDGs and 169 targets with the research activities of the CSRS and RIKEN, and discussed the future science that the CSRS should address.



### ミッション

SDGs169のターゲットに対する課題の顕在化

- CSRS による貢献の現状と可能性
- CSRS の次期中長期計画を含めた将来的な貢献
- 理研全体あるいは他のセンターによる貢献

### 取組み

既存の研究成果の抽出や将来展望  
今後、取り組めるターゲットの可視化



SDGs169のターゲットへのマッピング  
新たな視点の導入・問題意識の拡張、方向性の確認  
勉強会開催：講師 国立環境研究所 亀山康子先生



SDGsに基づいたこれからのサイエンスの  
方向性のマッピング



CSRS将来計画検討会議において  
PI・理事への報告と提案、  
センター全メンバーへの提案の共有

### タスクフォースメンバー



泉 正範  
上級研究員  
分子生命制御研究チーム



上田 実  
研究員  
植物ゲノム発現研究チーム



小嶋 美紀子  
専門技術員  
質量分析・顕微鏡解析ユニット



島 隆則  
専任研究員  
先進機能触媒研究グループ

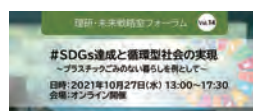


白井 智量  
上級研究員  
細胞生産研究チーム



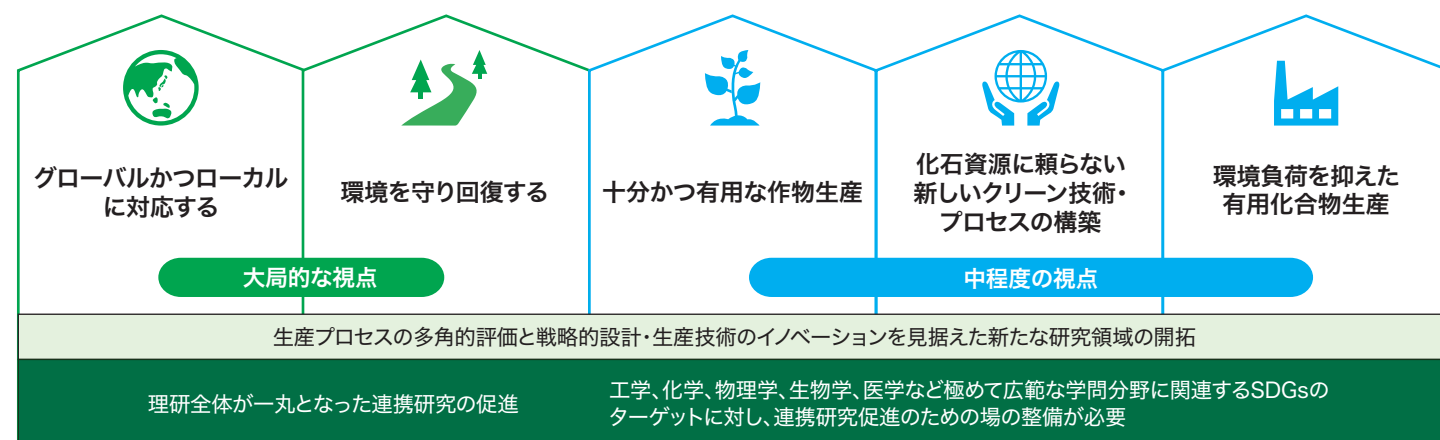
千葉 洋子  
上級研究員  
生体機能触媒研究チーム

理研 未来戦略室主催「未来戦略フォーラム vol. 14」において、CSRS がリードするSDGsの一環として『「プラスチックごみのない」暮らし』をテーマに掲げ、国内外の最前線の取り組みを共有し、それらを組み合わせ社会に展開する可能性について議論しました。CSRS から阿部英喜 チームリーダーと白井智量 上級研究員が、それぞれ「2030：バイオマスプラスチックとその発展」「2050：生物と共に進化する素材」と題した発表を行いました。



### 提案 — CSRSが取り組むべきこれからのサイエンス —

#### 「環境負荷の低減」と「十分かつ有用な生産」の両立を可能にする学理構築と技術開発



## Laboratories

研究室ページに掲載されている下記アイコンは、  
参画しているフラッグシッププロジェクトおよび部門を表します。

The following icons on the laboratory page  
represent flagship projects or divisions involved.

B

革新的植物バイオ  
Innovative Plant Biotechnology

M

代謝ゲノムエンジニアリング  
Metabolic Genome Engineering

C

先進触媒機能エンジニアリング  
Innovative Catalysts

P

新機能性ポリマー  
Leading-edge Polymers

TP

先端技術プラットフォーム  
Advanced Research and Technology Platforms

D

創薬・医療技術基盤連携部門  
Drug Discovery Platforms Cooperation Division

R

理研-マックスプランク連携研究部門  
RIKEN-Max Planck Joint Research Division  
for Systems Chemical Biology



## ゲノム情報と遺伝子発現解析を利用し、 バイオマスの安定的な生産に貢献する研究を目指します

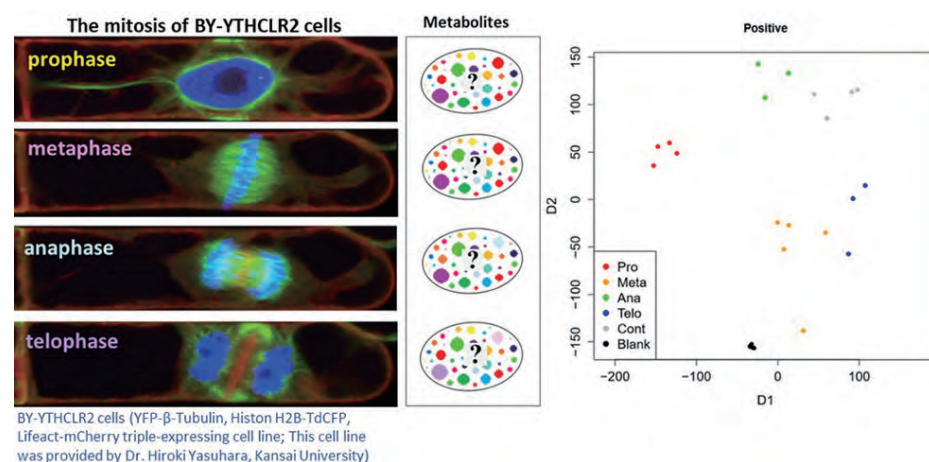
我々は、植物の光環境に対応した遺伝子発現制御機構解明により効率的な成長制御のための研究を進める。またパラゴムノキやC4光合成植物であるソルガムのゲノム解読を通じて、バイオマス生産向上に繋がる中心的な遺伝子の探索を行う。これらの研究を通じて有用バイオマスの安定的な生産に貢献する研究を目指す。

### 研究テーマ

- 植物の光環境に応答するメカニズムの解析
- ケミカルバイオロジーによるバイオマス生産向上に関わる研究
- C4光合成作物ソルガムのゲノム、遺伝子発現解析と遺伝子導入
- パラゴムノキの遺伝子発現解析とゲノム解析によるバイオマス生産向上に関わる研究

### 研究成果

- 青色光受容体と赤色光受容体が融合した新規光受容体を海洋微細藻類から見出し、光受容とその機能について解析した。
- 細胞有糸分裂期における細胞内代謝物の変動について植物細胞を用いたシングルセルメタボローム解析で明らかにした。
- Iso-seqデータ解析からpoly-cistronic に発現する遺伝子を見出し、メカニズムを解析した。



Elucidation of metabolic profile changes during a phase of mitosis using plant's single cell metabolome analysis

## Contributing sustainable production of useful biomass materials with genome information and gene expression profile

Our group conducts on research for elucidation of central genes that connect to biomass increase through the study on the control of gene expression respond to light environment. We also analyse useful plant genome including Pará-rubber tree and sorghum, a C4 photosynthesis crop. We will contribute sustainable production of useful biomass materials through these researches.

### Research Subjects

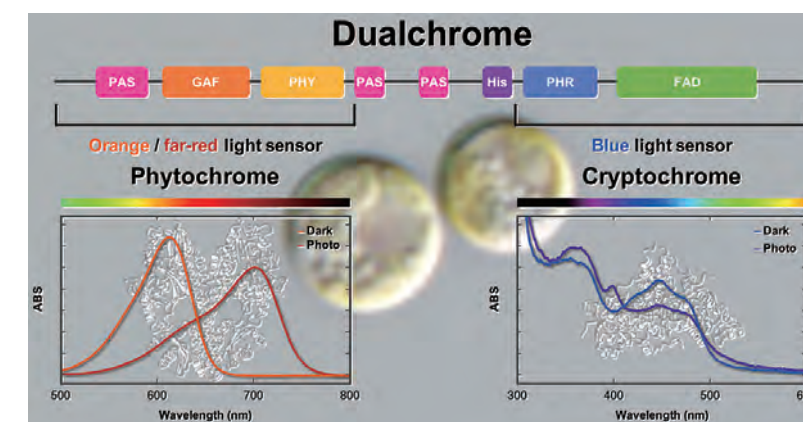
- Analysis of mechanism for plant's response to light environment
- Research on plant biomass improvement through chemical biology
- Genome and expression studies and gene transformation of *Sorghum* a C4 photosynthesis crop
- Research on the improvement of plant biomass production through analysis of gene expression profile and genome of Pará-rubber tree



グループディレクター / Group Director  
松井 南 理学博士  
Minami MATSUI D.Sci.

### Research Results

- We identified and analyzed function of a novel photoreceptor consisting with fusion of blue and red photoreceptors from marine green algae.
- We elucidated metabolic profile changes during a phase of mitosis using plant's single cell metabolome analysis.
- We characterized mechanism of poly-cistronic gene expression through the analysis of iso-seq data.



A marine picoplankton prasinophyte, *Pycnococcus provasolii* has fused photoreceptor of red and blue lights.



### 2021年度メンバー / FY2021 Members

**Group Director**  
Minami MATSUI

**Research Scientist**  
Yuko MAKITA  
Yukio KURIHARA

**Research Scientist**  
Setsuko SHIMADA  
Emiko KURIHARA  
Hidefumi HAMASAKI

**Technical Staff**  
Tomoko KURIYAMA

**Student Trainee**  
Chika AKAGI  
Ami KAGEYAMA

**Visiting Scientist**  
Eli KAMINUMA  
Yuki YANAGAWA  
Nyok Sean LAU  
Misao ITOUGA  
Takatoshi KIBA  
Yoshiharu YAMAMOTO  
Masahiko OTA

**Part-time Worker**  
Rieko SATO  
Mieko KOMOCHI  
Junko ENOKIDO  
Kyoko YOKOMIZO  
Masaharu KAWAUCHI  
Emi OSADA

### 主要論文 / Publications

Makita, Y. *et al.*  
Identification of a dual orange/far-red and blue light photoreceptor from an oceanic green. picoplankton.  
*Nature communications* **12**, 3593-3593 (2021)

Okubo-Kurihara, E. *et al.*  
Tracking metabolites at single cell resolution reveals metabolic dynamics during plant mitosis.  
*Plant Physiology* **189**, 459-464 (2022)

Zhang, Y. *et al.*  
Two types of bHLH transcription factor determine the competence of the pericycle for lateral root initiation.  
*Nature plants* **7**, 633-643 (2021)



## 植物の生産性向上・環境ストレス応答に関与する重要な機能を持つ遺伝子を探索します

当グループでは植物の生産性向上に関わるシロイヌナズナや作物での重要な機能を持つ遺伝子の探索(ジーンディスカバリー)を進めている。とくに植物の量的な向上に関わる生理機能に注目し、環境ストレス応答や環境適応、さらに光合成機能に関与する遺伝子、それらの発現を調節する制御因子、シグナル伝達因子などの探索と解析を進める。同時に、効率の良い遺伝子発現法や遺伝子導入法の開発をすすめ、植物の環境ストレス耐性や水利用効率の向上、さらには光合成機能の向上を目指す。これらの研究成果を基に栽培環境の影響を最小限にして最大の収量が得られる作物の開発に関与する基盤技術を開発する。

### 研究テーマ

- 乾燥及びABA応答に関わる制御因子、シグナル伝達因子及び代謝産物の探索と解析
- 環境ストレス耐性、水利用効率の向上に関する分子育種への展開とコムギ、イネ、ダイズなどの作物への応用
- 変異体リソースと表現型解析技術RIPPSを利用した新規遺伝子の探索
- 比較ゲノム科学による作物への応用展開を目指した基盤研究

### 研究成果

- 表現型解析システム RIPPSの近赤外カメラを用いて水分状況の可視化に成功した。
- 作物表現型解析のためのCRIPPSの開発を進めダイズの成長を解析することに成功した。
- ERストレス応答と根の伸長成長に関わる転写制御関連因子を発見して機能を明らかにした。



A. Crop phenotyping system, CRIPPS  
B. Visualization of Arabidopsis water-status with NIR camera

## Discovering important and useful genes involved in plant growth and environmental stress responses

Our group is discovering plant genes of which functions are linked to quantitative improvements in plant growth and those with new functions for minimizing the effects of the environmental stresses to achieve maximum productivity. Based on the genomic analysis including transcriptomics and metabolomics, we explore key genes involved in regulation of abiotic stress response, photosynthesis and productions of useful metabolites for the improvement of plant productivity.

### Research Subjects

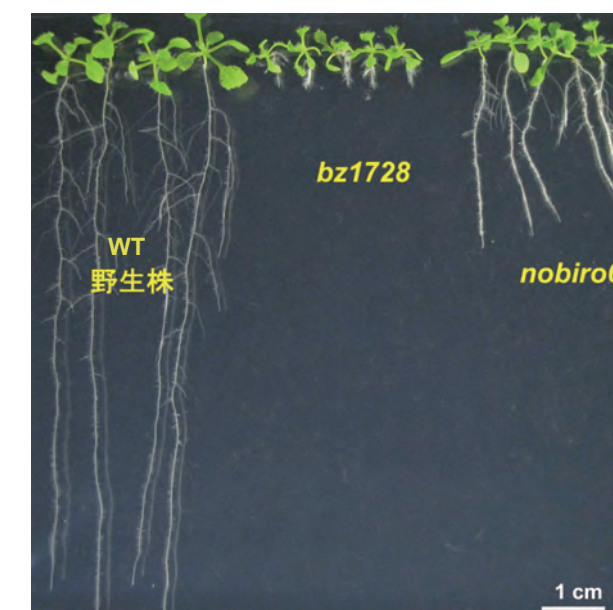
- Discovery of genes, signaling molecules, transporters and metabolites involved in dehydration stress and ABA responses
- Improvement of drought stress tolerance and water use efficiency of crops by international collaboration
- Development of systematic phenotype analysis platform RIPPS (phenome analysis) for functional analysis of mutated genes
- Comparative genomics and its application to crop improvement



グループディレクター / Group Director  
篠崎 一雄 理学博士  
Kazuo SHINOZAKI D.Sc.

### Research Results

- We succeeded to visualize water status of plants with NIR camera of RIPPS phenotyping.
- We developed crop phenotyping system CRIPPS to observe soybean growth continuously.
- We discovered transcriptional cofactor that regulates root growth in ER stress response.



Short root phenotype of *bz1728* mutant and recovered root elongation of its suppressor *nobiro6* (*taf12b*)



Tsukuba



Wako

### 2021年度メンバー / FY2021 Members

**Group Director**  
Kazuo SHINOZAKI

**Senior Research Scientist**  
Takashi KUROMORI  
Miki FUJITA

**Research Scientist**  
Kaoru URANO

**Technical Staff**  
Yukiko KAMIDE  
Saho MIZUKADO  
Eriko SUGIMOTO  
Fuyuko SHIMODA

Kim *et al.* (2022) is a PNAS inaugural article of Kazuo Shinozaki as an international member of National Academy of Sciences USA. Followings are the interview and the member-directory of Kazuo Shinozaki.

Interview



Member-directory



### 主要論文 / Publications

Kim, J. *et al.*  
Arabidopsis TBP-ASSOCIATED FACTOR 12 ortholog NOBIRO6 modulates the unfolded protein response as a transcriptional cofactor.  
*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **119**, e2120219119 (2022)

Urano, K. *et al.*  
CIN-like TCP13 is essential for plant growth regulation under dehydration stress.  
*Plant Mol. Biol.* **108**, 257-275 (2022)

Kuromori, T., Fujita, M., Takahashi, F., Yamaguchi-Shinozaki, K., Shinozaki, K.  
Inter-tissue and inter-organ signaling in drought stress response and phenotyping of drought tolerance.  
*Plant J.* **109**, 342-358 (2022)



# 植物免疫研究グループ Plant Immunity Research Group



## 植物の免疫システムを理解し、 持続的な耐病性作物の作出を目指します

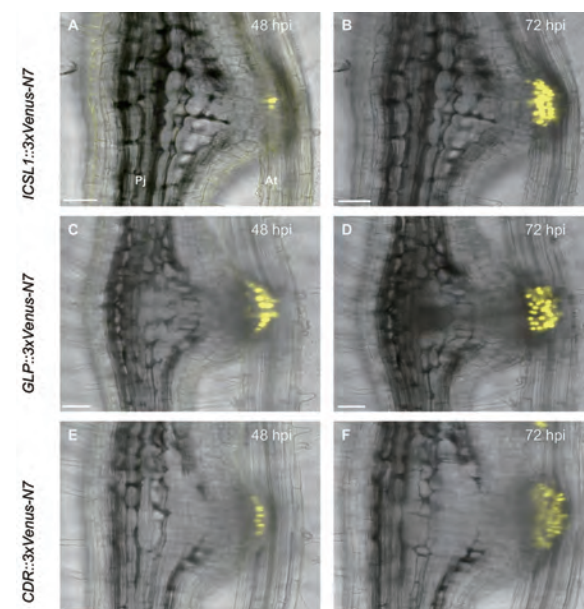
当グループでは主に生化学的手法、遺伝学的手法を用いて、耐病性および病原性に関する遺伝子、タンパク質および低分子化学物質を解析し、免疫システムの分子機構、病原性機構を明らかにする研究を行っている。耐病性シグナル複合体の研究、免疫システムの制御に関するタンパク質の修飾などに注目し、タンパク質レベルでのダイナミックな制御機構を解明する。またモデル植物等を用い耐病性変異体を獲得して、新規耐病性原因遺伝子の特定を進める。また、耐病性に関する低分子化学物質の同定を推進し、作物へ応用するための基盤技術を開発する。

### 研究成果

- 植物免疫阻害剤を同定しその機能を明らかにした。
- 炭疽病菌比較ゲノム解析によりテロメア領域と反復配列がエフェクタークラスターを持つことを明らかにした。
- サブチラーゼが寄生植物の吸器形成に重要であることを明らかにした。

### 研究テーマ

- 植物の免疫と成長を促進する根圏の有用微生物の単離
- 植物の免疫を制御する低分子化合物の単離とそのターゲットの解析
- 植物病原体の病原性に関する新規遺伝子および代謝物の同定
- 植物免疫の分子機構の解明



Expression dynamics of intrusive cell markers during haustorium development

## Understanding plant immunity mechanisms and developing sustainable disease resistant crops

Our group's ultimate goal is to fully describe functions of genes, proteins and small molecular compounds that are essential for immunity in plants. As the first step, we focus on the regulatory mechanism of immunity by studying dynamics of resistance signaling complexes and protein modifications that control defense responses. In addition, we plan to identify novel genes involved in plant immunity by isolating defense mutants in model plants. We also aim to isolate small molecule compounds involved in disease resistance.

### Research Subjects

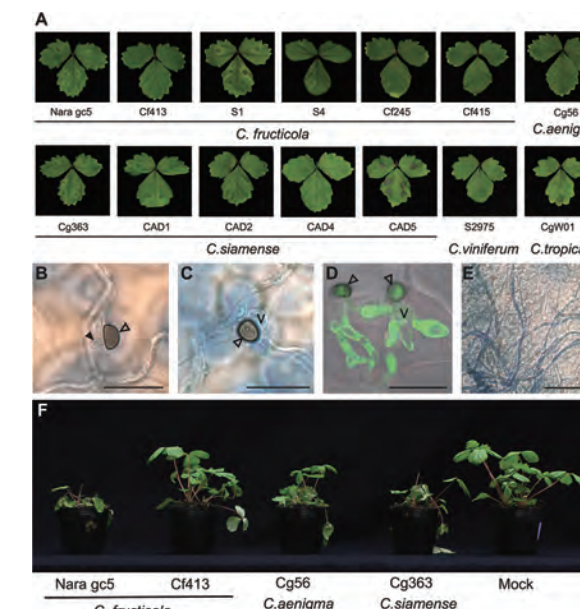
- To identify useful microbes from rhizosphere to promote plant immunity and growth
- To identify small molecules to regulate plant immunity and characterize their targets
- To isolate novel genes/metabolites for pathogen virulence
- To identify novel mechanisms for plant immunity



グループディレクター / Group Director  
白須 賢 Ph.D.  
Ken SHIRASU Ph.D.

### Research Results

- We identified plant immune inhibitors and elucidated their function.
- We found by comparative genomics that subtelomeric regions and a repeat-rich chromosome harbor multicopy effector gene clusters in *Colletotrichum* species.
- We found that subtilases are required for haustorium development in parasitic plants.



Colletotrichum infection of *Fragaria* × *ananassa* var. *Sachinoka* (Strawberry)



### 2021年度メンバー / FY2021 Members

**Group Director**  
Ken SHIRASU

**Senior Research Scientist**  
Yasuhiro KADOTA  
Shuta ASAI

**Research Scientist**  
Anuphon LAOHAVISIT  
Nobuaki ISHIHAMA  
Sachiko MASUDA  
Naoyoshi KUMAKURA

**Postdoctoral Researcher**  
Yu AYUKAWA  
Kazuki SATO  
Satoshi OGAWA  
Max FISHMAN  
Bruno Pok Man NGOU

**Technical Staff**  
Kaori TAKIZAWA  
Ryoko HIROYAMA  
Noriko MAKI  
Arisa SHIBATA

**Student Trainee**  
Erika IINO  
Yuki TANAKA  
Katsuma YONEHARA

**Assistant**  
Yoko NAGAI  
Kanako HORI

### 主要論文 / Publications

Ishihama, N. *et al.*  
Oxicam-type nonsteroidal anti-inflammatory drugs inhibit NPR1-mediated salicylic acid pathway.  
*Nat. Commun.* **12**, 7303 (2021)

Gan, P. *et al.*  
Subtelomeric regions and a repeat-rich chromosome harbor multicopy effector gene clusters with variable conservation in multiple plant pathogenic *Colletotrichum* species.  
*Environ. Microbiol.* **23**, 6004-6018 (2021)

Ogawa, S. *et al.*  
Subtilase activity in the intrusive cells mediates haustorium maturation in parasitic plants.  
*Plant Physiol.* **185**, 1381-1394 (2021)



# 植物ゲノム発現研究チーム

## Plant Genomic Network Research Team

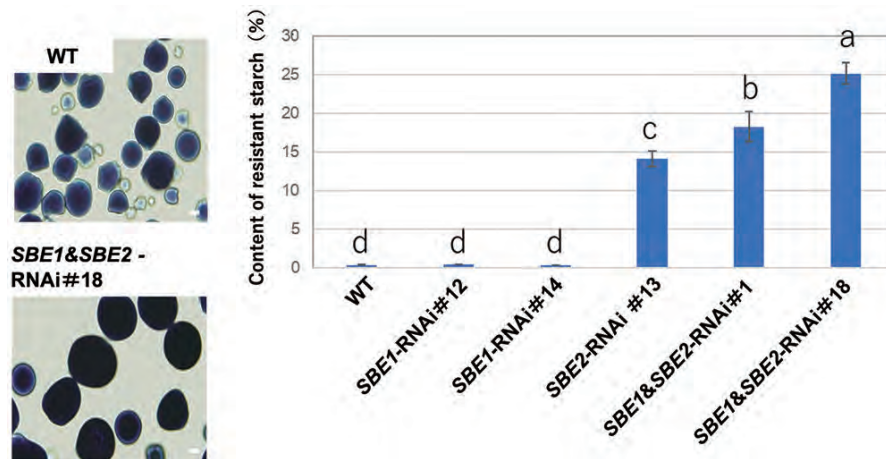


### 植物の環境ストレス適応や生産性向上に関与する ゲノム発現制御機構を解析します

環境ストレス適応・馴化に関する制御機構(化合物・エピジェネティクス・RNA・ペプチドなどが関与する)を統合オミックス解析などにより明らかにする。キャッサバ(炭素の資源化に有用な熱帯作物)の統合オミックス解析により、塊根形成の制御ネットワークを明らかにする。化合物や形質転換技術の活用により環境ストレス耐性・生産性向上など新たな有用植物資源の創出法の開発を目指す。

#### 研究テーマ

- 環境ストレス適応に関与する制御機構(化合物、エピジェネティクス、RNA、ペプチドが関与する)の解析
- 最先端科学技術を用いたキャッサバ分子育種の推進
- 化学制御技術や形質転換技術の活用による有用植物資源(ストレス耐性強化、生産性向上など)の作出



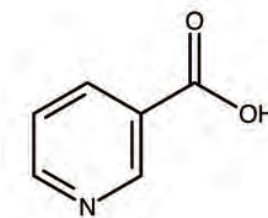
Starch granules (left) and content of resistant starch (right) in cassava tuberous roots

### Analyzing plant genomic networks for environmental stress adaptation and improved productivity

We are analyzing novel chemical, epigenetic, RNA and peptide regulation mechanisms in environmental stress adaptation and acclimation by integrated omics analyses. We are also analyzing regulatory networks of tuberous root formation by integrated omics analyses in cassava, an important tropical crop for carbon utilization. We aim to develop useful plant resources, such as increased stress tolerance and improved plant productivity by use of chemical compounds and transformation technology.

#### Research Subjects

- Analysis of chemical, epigenetic, RNA and peptide regulation mechanisms in environmental stress adaptation
- Advancement of cassava molecular breeding by cutting-edge technologies
- Development of useful plant resources, such as enhanced stress tolerance and increased plant productivity by chemical regulation and transformation technology



Nicotinic acid

#### Drought tolerance test



Nicotinic acid

x

O

#### Plant growth test under normal conditions



Nicotinic acid

x

O

Nicotinic acid enhances drought tolerance and biomass in *Arabidopsis*.



チームリーダー / Team Leader  
関 原明 博士(理学)  
Motoaki SEKI Ph.D.

#### Research Results

- We revealed that nicotinic acid pretreatment enhances drought tolerance and biomass in plants.
- We revealed that suppression of starch branching enzymes 1 and 2 in cassava leads to increase in the resistant starch content.
- We established an *Agrobacterium*-mediated transformation system of an Asian elite cassava variety, Kasetsart 50 (KU50).



#### 2021年度メンバー / FY2021 Members

**Team Leader**  
Motoaki SEKI

**Research Scientist**  
Kentaro NAKAMINAMI  
Yoshinori UTSUMI  
Minoru UEDA  
Hiroki TOKUNAGA  
Daisuke TODAKA

**Technical Staff**  
Junko ISHIDA  
Maho TANAKA  
Satoshi TAKAHASHI  
Chikako UTSUMI

**International Program Associate**  
Zarnab AHMAD  
Thu ANH VU  
Quynh Thi Nhu DO

**Student Trainee**  
Hinata MOTEGI

**Part-time Worker**  
Chieko TORII  
Kayoko MIZUNASHI  
Yoshie OKAMOTO  
Megumi MIYAMOTO  
Akiko SATO

**ICAR2023  
Part-time Worker**  
Miho MAKINO

**Assistant**  
Nobuko KIMURA

#### 主要論文 / Publications

Utsumi, Y. *et al.*  
Suppressed expression of starch branching enzyme 1 and 2 increases resistant starch and amylose content and modifies amylopectin structure in cassava.  
*Plant Mol. Biol.* **108**, 413-427 (2022)

Utsumi, Y. *et al.*  
*Agrobacterium*-mediated cassava transformation for the Asian-elite variety KU50.  
*Plant Mol. Biol.* **109**, 271-282 (2022)

Ahmad, Z. *et al.*  
Overexpression of *nicotinamidase 3 (NIC3)* gene and the exogenous application of nicotinic acid (NA) enhance drought tolerance and increase biomass in *Arabidopsis*.  
*Plant Mol. Biol.* **107**, 63-84 (2021)



### 植物の成長や再生を制御する シグナルネットワークを解明します

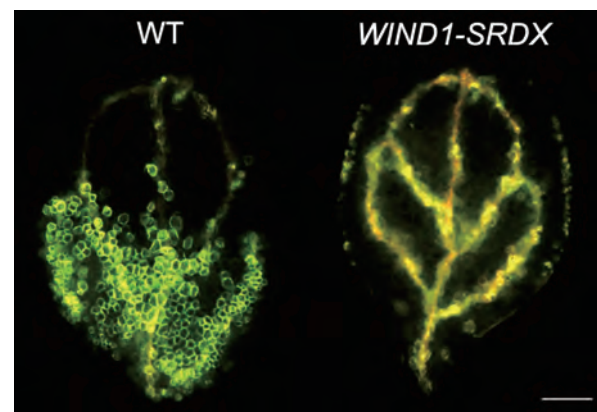
植物の葉や根などの器官の成長は様々な発生プログラムや環境情報によって調節されるが、その具体的な仕組みはまだ解明されていない。私達は植物細胞の増殖、成長、分化の制御機構を明らかにし、植物が発生プログラムや環境情報を統合的に処理して、器官成長を調節する分子機構の解明を目指している。また植物細胞の脱分化、再分化の分子機構を解明し、過酷な環境ストレスによって植物の多様な再生現象が引き起こされる仕組みを解明しようとしている。一方、これらの基礎研究から得られた成果を利用し、作物の生産性向上や有用物質生産を目指した新技術の開発を進めている。

#### 研究テーマ

- 植物の器官成長を司る分子メカニズムの解明
- 植物の細胞リプログラミングを司る分子メカニズムの解明
- 分子組織培養法の確立と作物への応用展開

#### 研究成果

- 細胞リプログラミング制御因子であるWINDが傷害後の道管再形成や免疫応答も制御することを明らかにした。
- 高温下ではヒストンバリエントH2A.Zの蓄積量が減少することで再生関連遺伝子の発現が上昇し、植物の再生が促進されることを明らかにした。
- 4PBAが植物体内でIBR3非依存的にPAAに変換されオーキシシンとして作用し、植物の再生を促進することを明らかにした。



The *WIND1-SRDX* plants are defective in the formation of tracheary elements under the *in vitro* condition.

### Uncovering the regulatory network underlying plant organ growth and regeneration

We investigate how plants integrate developmental and environmental cues to maximise organ growth under the changing environment. We also explore how plants establish and maintain cellular differentiation status and how various stress stimuli override the developmental commitments to undergo cellular reprogramming. These strategies should allow us to identify key modulators of organ growth and reprogramming, thus providing molecular basis for crop improvement.

#### Research Subjects

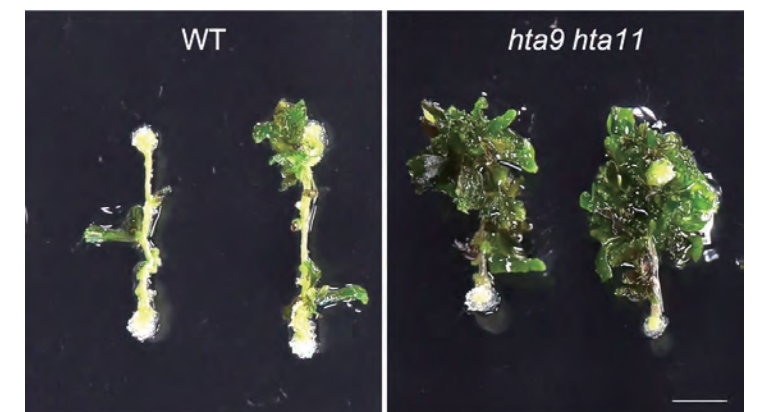
- Molecular dissection of plant organ growth
- Molecular dissection of cellular reprogramming in plants
- Molecular manipulation of organ regeneration in crops



チームリーダー / Team Leader  
杉本 慶子 Ph.D.  
Keiko SUGIMOTO Ph.D.

#### Research Results

- We found that reprogramming regulators WINDs also regulate vascular reformation and immune response after wounding.
- We found that warm temperature promotes plant regeneration by evicting histone variant H2A.Z from regeneration associated loci.
- We demonstrated that 4PBA promotes plant regeneration as auxin by being converted to PAA via an IBR3-independent pathway.



The *hta9 hta11* double mutants display enhanced shoot regeneration.



#### 2021年度メンバー / FY2021 Members

**Team Leader**  
Keiko SUGIMOTO

**Senior Research Scientist**  
Akira IWASE

**Research Scientist**  
David FAVERO  
Michitaro SHIBATA  
Dongbo SHI

**Postdoctoral Researcher**  
Duncan COLEMAN

**Special Postdoctoral Researcher**  
Hatsune MORINAKA

**Technical Staff**  
Ayako KAWAMURA  
Arika TAKEBAYASHI

**Student Trainee**  
Alice LAMBOLEZ  
Yuki SAKAMOTO  
Yu CHEN  
Yosuke SASAI

**Part-time Worker**  
Mariko MOURI  
Chika IKEDA  
Noriko DOI  
Akiko HANADA

**Assistant**  
Takako FURUKAWA

#### 主要論文 / Publications

Iwase, A. *et al.*  
WIND transcription factors orchestrate wound-induced callus formation, vascular reconnection and defense response in Arabidopsis.  
*New Phytol.* **232**, 734-752 (2021)

Lambolez, A. *et al.*  
Warm temperature promotes shoot regeneration in *Arabidopsis thaliana*.  
*Plant Cell Physiol.* **63**, 618-634 (2022)

Iwase, A. *et al.*  
4-phenylbutyric acid promotes plant regeneration as an auxin by being converted to phenylacetic acid via an IBR3-independent pathway.  
*Plant Biotech.* **39**, 51-58 (2022)



### 植物・微生物間の共生を理解し、持続的農業の実現を目指します

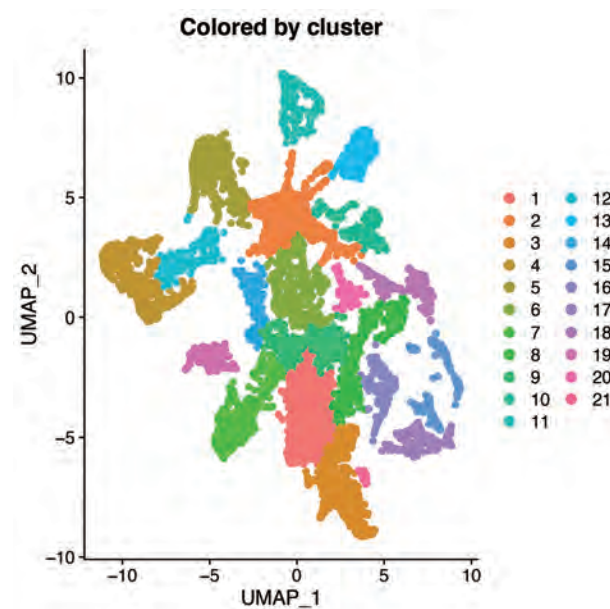
窒素肥料は現代の農業で最も多く利用されるが、その生産および施用は温室効果ガスの排出など生態系に悪影響を及ぼす。一方、根粒菌はダイズなどマメ科植物の根に感染し、根粒内で大気窒素を固定することで、宿主植物に窒素栄養を供給する。したがってイネ・トウモロコシ・コムギなどの穀物と根粒菌とが共生できれば窒素肥料の大幅な使用削減が可能となり、生態系に優しい持続的な農業が実現できる。このために私たちは、根粒共生の分子機構を明らかにするとともに、マメ科植物と根粒菌との共生における進化的要因を探ることで、穀物への窒素固定能の賦与を目指す。

#### 研究テーマ

- 根粒形成における分子機構の解明
- 根粒菌の感染における分子要因の同定
- 穀物における根粒共生の応用

#### 研究成果

- 根粒菌の感染を制御するエフェクターを同定した。
- 単離核を用いたscRNA-seq解析を確立した。
- 根粒菌の感染に伴うクロマチン構造の変化を解析した。



Cluster analysis of *Lotus* scRNA-seq during nodulation

### Understanding plant-microbe symbiosis in order to establish sustainable agriculture

Nitrogen is the most heavily used fertilizer in present agriculture. Its production and use however damage the ecosystem due to the emission of greenhouse gases. Soil bacteria called rhizobia infect legume roots, and fix atmospheric nitrogen in root nodules. Consequently, if cereals such as rice, corn, and wheat could establish symbiosis with rhizobia, we can dramatically reduce the use of nitrogen fertilizer, which would result in ecosystem-friendly, sustainable agriculture. In order to achieve our goals, we aim to confer the ability to fix nitrogen on cereals, by elucidating molecular functions of root nodule symbiosis, as well as by investigating evolutionary aspects of the legume-rhizobia symbiosis.

#### Research Subjects

- Elucidation of molecular mechanisms in nodulation
- Identification of molecular components in infection by rhizobia
- Application of root nodule symbiosis to cereals



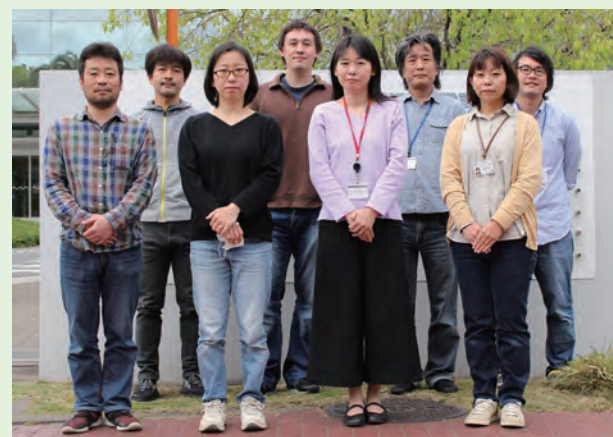
Chromatin dynamics identified by ATAC-seq



チームリーダー / Team Leader  
林 誠 博士(理学)  
Makoto HAYASHI Ph.D.

#### Research Results

- We identified effectors that control infection of rhizobia.
- We established single cell RNA-seq using isolated nuclei.
- We analyzed chromatin dynamics upon infection of rhizobia.



#### 2021年度メンバー / FY2021 Members

##### Team Leader

Makoto HAYASHI

##### Research Scientist

Tsuneo HAKOYAMA

Akihiro YAMAZAKI

##### Postdoctoral Researcher

Kai BATTENBERG

Teruki SUGIYAMA

##### Technical Staff

Atsuko HIROTA

Shoko YAMAZAKI

#### 主要論文 / Publications

Soyano, T., Liu, M., Kawaguchi, M., Hayashi, M.

Leguminous nodule symbiosis involves recruitment of factors contributing to lateral root development.

*Curr. Opin. Plant Biol.* **59**, 102000 (2021)

Ratu S. T. N. *et al.*

Rhizobia use a pathogenic-like effector to hijack leguminous nodulation signalling.

*Sci. Rep.* **11**, 2034 (2021)



# バイオ生産情報研究チーム

## Bioproductivity Informatics Research Team



### 植物の生産性に関わる有用遺伝子を探索し、 草本バイオマス増産技術の開発を目指します

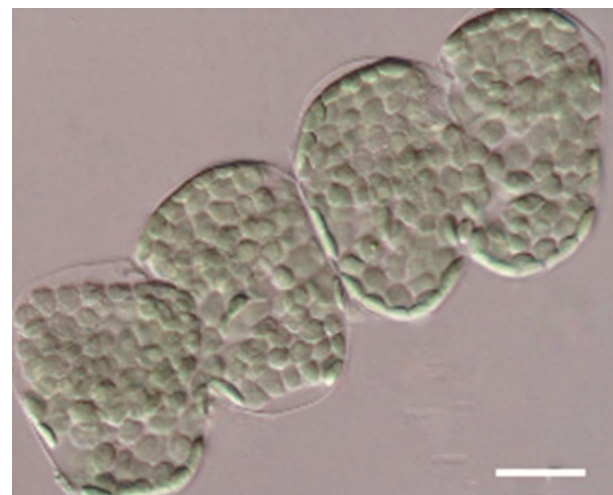
草本系のセルロースバイオマスの量的・質的な生産性を向上させた植物の開発を目指す。草本モデル植物を用いて植物の高生産性、環境ストレス耐性などの有用形質を付与するための遺伝子探索を進める。また、バイオマス資源用植物への応用研究を、大学や他の研究機関と連携して推進する。

#### 研究テーマ

- 異質倍数体の高生産性機構の理解と植物バイオマス増産への利用
- 草本バイオマスの生産性向上に有用な遺伝子の同定
- 草本植物および微細藻類における代謝や細胞システムの合理的改変によるバイオマスの増産

#### 研究成果

- コムギの光合成は2段階の葉緑体発生過程を経て成立することを明らかにした。
- ゲノム編集により回収性を向上した運動性低下ミドリムシ系統を作出した。
- モンゴル草原の主要な植物種の網羅的な遺伝子発現を解析した。



Green chloroplasts in wheat mesophyll cells. Scale bar: 25  $\mu$ m

### Exploring useful genes for plant productivity and developing technology to increase grass biomass

Our team aims to develop plants with improvements in the quantitative and qualitative productivity of cellulosic biomass. By using model grass, we carry out gene discovery to improve biomass productivity and environment adaptability in plants. Furthermore, we are promoting applied researches for plants for biomass resources in collaboration with universities and institutes.

#### Research Subjects

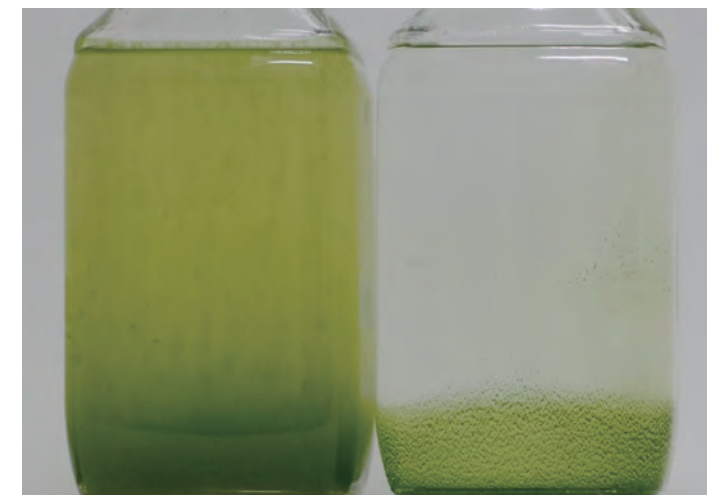
- Elucidation of molecular mechanisms of higher productivity in allopolyploid and its application to increase plant biomass production
- Identification of useful genes for improving biomass productivity in grasses
- Enhancement of biomass by modification of the metabolism and cellular system in grasses and microalgae



チームリーダー / Team Leader  
持田 恵一 博士(理学)  
Keiichi MOCHIDA Ph.D.

#### Research Results

- We revealed two-staged chloroplast biogenesis underpinning photosynthesis build-up in the wheat leaf.
- We developed non-motile Euglena strains to improve the harvesting efficiency by genome editing.
- We analyzed transcriptome of a major mongolian grassland plant speices.



Sedimentation of a non-motile Euglena cells (right) compared with the wild type (left)



#### 2021年度メンバー / FY2021 Members

**Team Leader**  
Keiichi MOCHIDA

**Research Scientist**  
Toshihisa NOMURA  
Anzu MINAMI  
June-Sik KIM

**Senior Visiting Scientist**  
Lam-Son Phan TRAN

**Visiting Scientist**  
Weiqiang LI

**Technical Staff**  
Yukiko UEHARA  
Minami SHIMIZU  
Asaka KANATANI  
Yasuko WATANABE

**Part-time Worker**  
Akiko SUZUKI  
Hiromi OJIMA  
Kyoko TOYAMA  
Yuko KANEKO  
Tomoko OKACHI  
Etsuko KITADA

#### 主要論文 / Publications

Loudya, N. *et al.*  
Cellular and transcriptomic analyses reveal two-staged chloroplast biogenesis underpinning photosynthesis build-up in the wheat leaf.  
*Genome Biol.* **22**, 151 (2021)

Bolortuya, B. *et al.*  
Transcriptome analysis of *chloris virgata*, which shows the fastest germination and growth in the major mongolian grassland plant.  
*Front. Plant Sci.* **12**, 684987 (2021)

Tamaki, S., Mochida K., Suzuki, K.  
Diverse biosynthetic pathways and protective functions against environmental stress of antioxidants in microalgae.  
*Plants* **10**, 1250 (2021)



# 適応制御研究ユニット

## Dormancy and Adaptation Research Unit

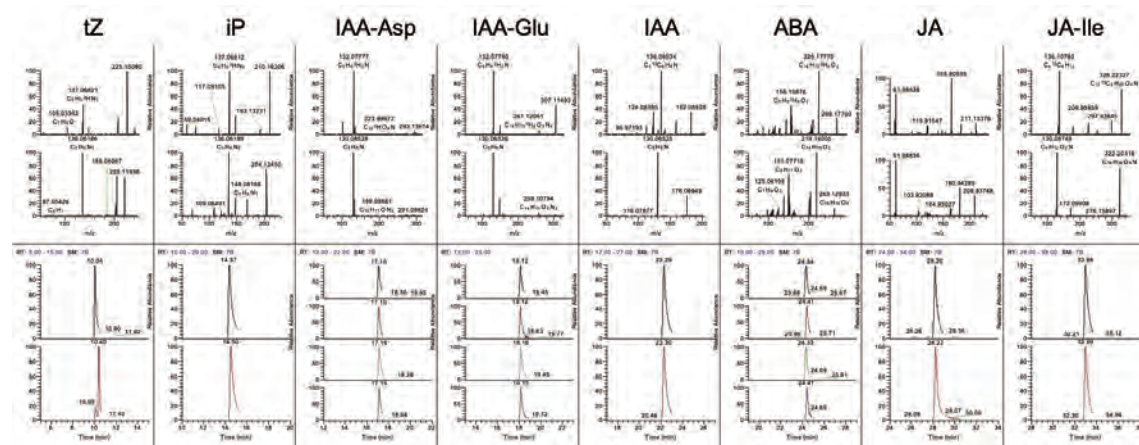


### 種子機能と環境適応力を高める 遺伝子・化合物を探索します

当ユニットでは種子休眠、発芽、ストレス応答に代表される植物の適応反応の制御機構を明らかにする研究を行っている。これらの生理作用に重要な役割を果たすことが知られているアブシシン酸、ジベレリン、ジャスモン酸、オーキシンなどの植物ホルモンのに着目し、その生合成および輸送機構の解明に取り組んでいる。さらに遺伝的、化学的な制御により、輸送体や生合成制御因子の機能を有効に利用することで、植物の生産性や環境適応力を高める技術開発に取り組む。

#### 研究テーマ

- 植物ホルモン輸送体の同定と機能解析
- 植物の成長制御およびストレス応答に関与する代謝物質の同定
- 種子の休眠、発芽、寿命に関与する因子の同定
- 一細胞からの植物代謝物質質量分析法の確立



Detection of multiple plant hormones by a nanoLC-MS system

#### 研究成果

- シロイヌナズナのABA輸送体NPF4.6が孔辺細胞へのABA取り込みを介して気孔閉鎖を促進することを明らかにした。
- シロイヌナズナNPF5.1がABA輸送体として機能し、葉の維管束組織および葉肉細胞へのABAの取り込みを介して気孔の開鎖を負に制御することを明らかにした。
- 微細な植物組織から複数の植物ホルモンをnanoLC-MSを用いて一斉に定量する方法を確立した。

### Discovering genes and chemicals that improve seed quality and plant adaptation responses

Our unit studies the mechanisms that regulate plant adaptation responses such as seed dormancy, germination and stress responses. We will reveal how biosynthesis and transport of plant hormones such as abscisic acid, gibberellin, jasmonates and auxin are regulated. We will optimize plant adaptation responses by genetic and chemical regulation of hormone transport and biosynthesis.

#### Research Subjects

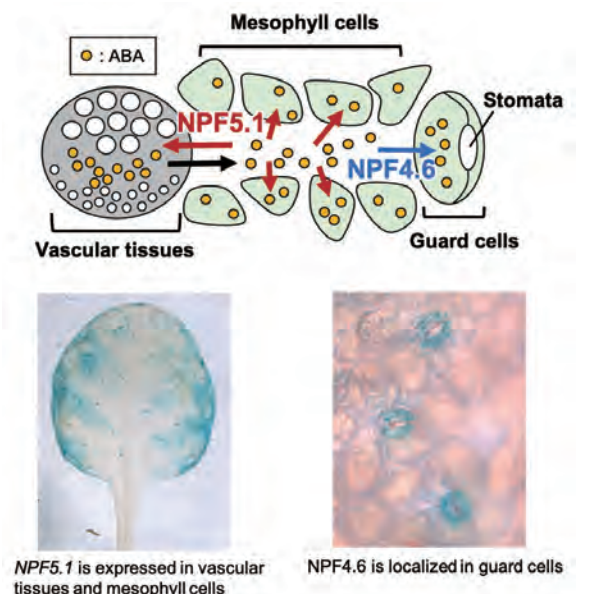
- Identification and functional characterization of plant hormone transporters
- Identification of metabolites involved in plant growth and stress responses
- Identification of factors involved in seed dormancy, germination and longevity
- Development of a system to quantify plant metabolites from a single cell



ユニットリーダー / Unit Leader  
瀬尾 光範 博士(理学)  
Mitsunori SEO D.Sci.

#### Research Results

- We revealed that Arabidopsis ABA transporter NPF4.6 promotes stomatal closure by mediating ABA import into guard cells.
- We revealed that Arabidopsis NPF5.1 functions as an ABA transporter and negatively regulate stomatal closure by mediating ABA import into leaf vascular tissues and mesophyll cells.
- We established a method for simultaneous quantification of multiple plant hormones from small pieces of plant tissue using a nanoLC-MS system.



NPF5.1 is expressed in vascular tissues and mesophyll cells

NPF4.6 is localized in guard cells

Possible functions of NPF4.6 and NPF5.1 in regulating stomatal aperture



#### 2021年度メンバー / FY2021 Members

**Unit Leader**  
Mitsunori SEO

**Special Postdoctoral Researcher**  
Shunsuke WATANABE

**Postdoctoral Researcher**  
Hiromi SUZUKI

**Visiting Scientist**  
Keisuke FUJIYAMA

**Technical Staff**  
Yuri KANNO

#### 主要論文 / Publications

Shimizu, T., Kanno, Y., Suzuki, H., Watanabe, S., Seo, M.  
Arabidopsis NPF4.6 and NPF5.1 control leaf stomatal aperture by regulating abscisic acid transport.  
*Genes* **12**, 885 (2021)

Tabeta, H. *et al.*  
An auxin signaling network translates low-sugar-state input into compensated cell enlargement in the *fugu5* cotyledone.  
*PLOS Gent.* **17**, e1009674 (2021)

Fabrissin, I., Sano, N., Seo, M., North, H. M.  
Aging beautifully: can the benefits of seed priming be separated from a reduced lifespan trade-off?  
*J. Exp. Bot.* **72**, 2312-2333 (2021)



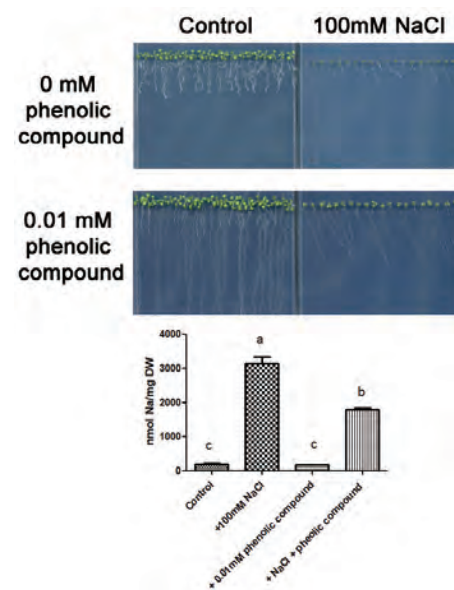


### 栄養素利用効率の向上、海藻類の生存メカニズム、 金属汚染土壌浄化のファイトレメディエーションの研究に取り組みます

カリウムは植物の生長を制御する主要栄養素のひとつであり、生産量を増加させるためこれらを含む肥料の使用量が増加しているが、生産量には正比例せず、余った肥料は土壌汚染を引き起こす要因となる。環境保護意識が高まる昨今、地球にやさしい新しい方法による生産量の増加と、食糧の確保を可能にする持続的農業の実現が求められている。当ユニットでは解決策として、シロイヌナズナを用いてカリウムの感知および欠乏時のシグナル伝達に働く因子の単離に取り組んでいる。また紅藻類 *Pyropia yezoensis* (スサビノリ) を用い、海藻が塩分の高い海洋環境に適応してナトリウム／カリウムの恒常性を保つメカニズムを模索し、陸上植物であるシロイヌナズナと比較分析を行っている。有害な金属を土壌から効率的に除去するファイトレメディエーションの手法を確立するため、ケミカルスクリーニングで植物によるセシウムや重金属の吸収に影響を与える化合物の研究、多領域にわたる手法を用いた解析を進めており、汚染土壌から植物が有害な金属を吸収するメカニズムの分析も行っている。

#### 研究成果

- シロイヌナズナ BETA-GLUCOSIDASE 23が植物のセシウムストレス応答を制御していること、セシウム耐性を増強する化学物質CsToAcE1が植物中のBETA-GLUCOSIDASE 23を抑制することでセシウム耐性を向上することを明らかにした。
- 様々な条件下で植物の成長を促進するフェノール化合物を同定した。
- 紅藻類(スサビノリ)のキナーゼ遺伝子やトランスポーター遺伝子を過剰発現させると、植物の生長や非生物学的ストレス耐性が向上することを明らかにした。



The enhanced growth and salt tolerance by a phenolic compound application in *Arabidopsis* plants

#### 研究テーマ

- 植物における栄養欠乏応答のシグナル伝達系の解明
- 栄養欠乏時における植物の栄養素利用効率の向上に関する研究
- 海藻類の海洋環境における生存メカニズムの解析
- 金属汚染土壌の浄化を目指した化合物併用ファイトレメディエーション方の確立

### Plant nutrient use efficiency, seaweeds survival mechanism, developing methods for removal of unwanted metals from the environment

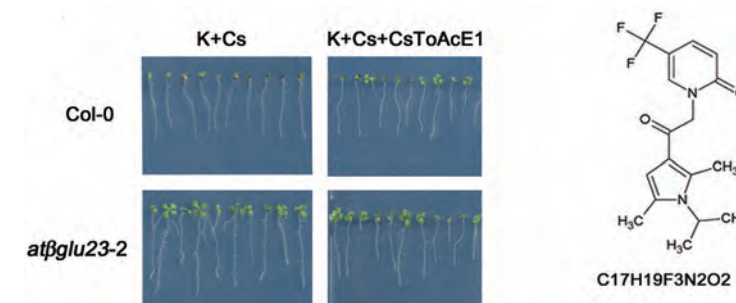
Potassium is one of major nutrients for plant growth, and lack of it has entailed increased use of fertilizers. However, increased fertilizer usage does not result in comparable production increase, and excess fertilizer run-off creates soil pollution. Growing ecological awareness necessitates new solutions to increase agricultural production without endangering the environment, and achieve food security via sustainable agriculture. As solutions to these issues, we aim to elucidate the components of plant potassium sensing and deficiency signaling in *Arabidopsis* using various approaches. In parallel, we are using a marine red macroalga, *Pyropia yezoensis* (susabinori) in order to understand the mechanisms that enable seaweeds to survive in salty condition and to compare these mechanisms with those of the land plant *Arabidopsis thaliana* in terms of Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> homeostasis. In addition, to establish a new method of phytoremediation, chemical screenings to elucidate the chemicals which affect cesium and heavy metals uptake in plants were conducted and the characterization of selected chemicals are on-going using multidisciplinary approaches. As an extension, the roles of these selected chemicals for the removal of unwanted metals contamination are studying. We are also intensively elucidating regulatory components of unwanted metals uptake that selectively inhibit/suppress/prevent uptake of metals from contaminated soil.

#### Research Subjects

- Dissection of signaling cascades in plant response to nutrient deprivation
- Improvement of plant nutrient use efficiency in response to nutrient limitation
- Understanding of marine macroalgae life in the marine environment
- Establishment of remediation methods for land contaminated with unwanted metals using plants and chemical compounds

#### Research Results

- We demonstrated that *Arabidopsis* BETA-GLUCOSIDASE 23 regulates plant response to cesium stress and a cesium tolerance enhancing chemical, CsToAcE1, improved Cs tolerance by repressing BETA-GLUCOSIDASE 23 in plants.
- We identified a phenolic compound that enhanced plant growth in various conditions.
- We revealed that the overexpression of marine macroalgae (*Pyropia yezoensis*) kinase genes and transporter genes led to improve the growth and abiotic stress tolerance in plants.



Effect of CsToAcE1 on cesium stressed wild-type (Col-0) and *atβglu23* mutant *Arabidopsis* plants



#### 2021年度メンバー / FY2021 Members

**Unit Leader**  
Ryoung SHIN

**Postdoctoral Researcher**  
Wen Dee ONG

**Technical Staff**  
Takae MIYAZAKI  
Ayako MIYA

**Temporary Staffing**  
Sumiko MOROKUMA

**Part-time Worker**  
Miho TANAKA  
Sakiko ARAKAWA

#### 主要論文 / Publications

Moon, J. M. *et al.*  
Cesium tolerance is enhanced by a chemical which binds to BETA-GLUCOSIDASE 23 in *Arabidopsis thaliana*.  
*Sci. Rep.* **11**, 21109 (2021)

Miyazaki, T., Moon, J. M., Shin, R.  
Contribution of marine macroalgae genes to plant potassium deficiency tolerance in transgenic *Arabidopsis*.  
*Plant Biotechnol. Rep.* **15**, 349-357 (2021)

Mohammad-Sidik, A. *et al.*  
Annexin 1 is a component of eATP-induced cytosolic calcium elevation in *Arabidopsis thaliana* roots.  
*Int. J. Mol. Sci.* **22**, 494 (2021)



## 有用化合物生産を目指した 最適な細胞の設計技術の確立を目指します

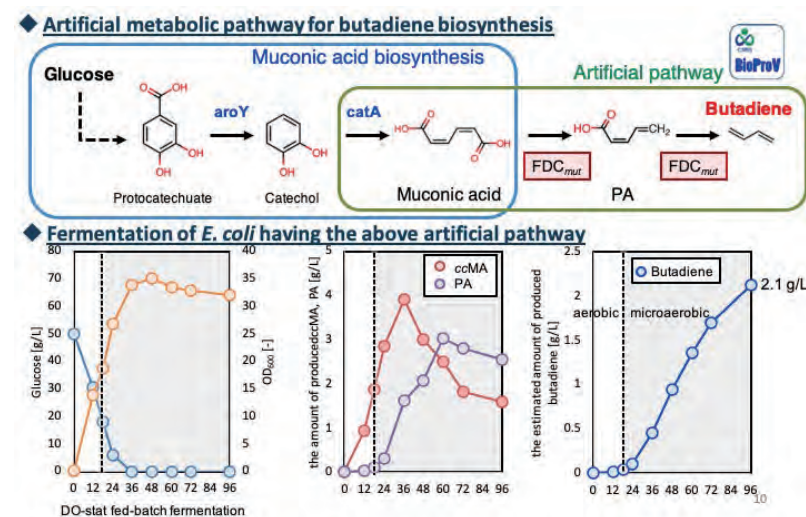
バイオマスを化石資源の代替として活用するには、原材料・プロセスコストの削減が重要である。当チームでは、植物によるセルロースの生産性・易分解性と、微生物によるバイオマスの分解・合成過程を一体的に最適化する事により、従来の複雑で高コストなプロセスを一体化し、低コストで省エネルギー化された革新的な一貫バイオプロセスの開発を目指している。

### 研究テーマ

- 有用化合物を生産するセルファクトリーの構築
- 人工代謝経路を設計するインシリコツールの開発
- 目的の代謝反応を触媒する高機能酵素の開発

### 研究成果

- 人工代謝経路を大腸菌内で構築することにより合成ゴム原料であるブタジエンを糖から発酵生産することに成功した。
- 大腸菌内でビルビン酸を生成する反応を最適にコントロールすることにより、コリスミ酸から派生する様々な有用化合物を生産することに成功した。
- ゲノムスケールモデルを用いた代謝設計によりグリセリンから2,3-ブタンジオールを効率良く生産する枯草菌を構築した。



Butadiene bioproduction with *E. coli* having an artificial metabolic pathway

## Designing and constructing optimal cell factories for valuable chemical compounds

Cost reduction of raw materials and processes is needed in order to use biomass as an alternative to fossil resources. Our team aims to integrate conventional processes, which are typically complicated and costly, into a bio-process that is innovative, consistent, less costly and energy-saving. This will be achieved by optimizing, in an integrated manner, a plant's capacity to produce and degrade cellulose and the process of microorganisms' degrading and synthesizing biomass.

### Research Subjects

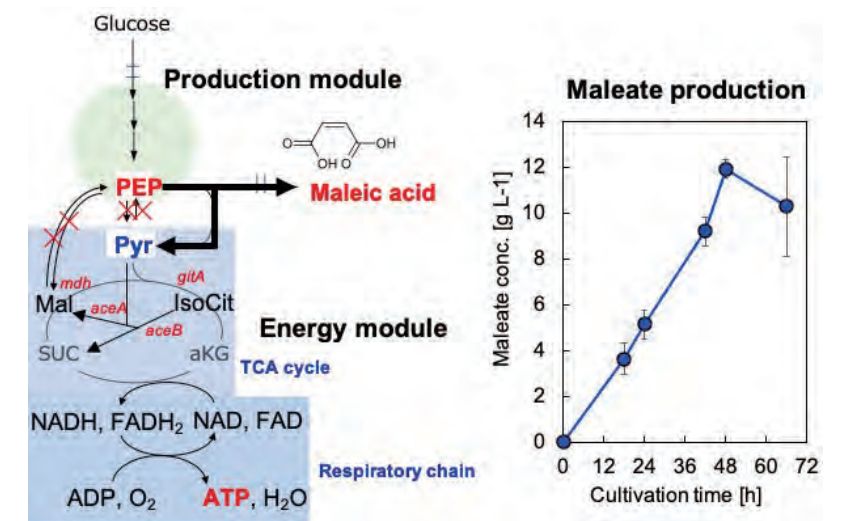
- Building cell factories for production of valuable chemicals
- Developing *in silico* tools for designing artificial metabolic pathways
- Developing high functional enzymes catalyzing target metabolic reactions



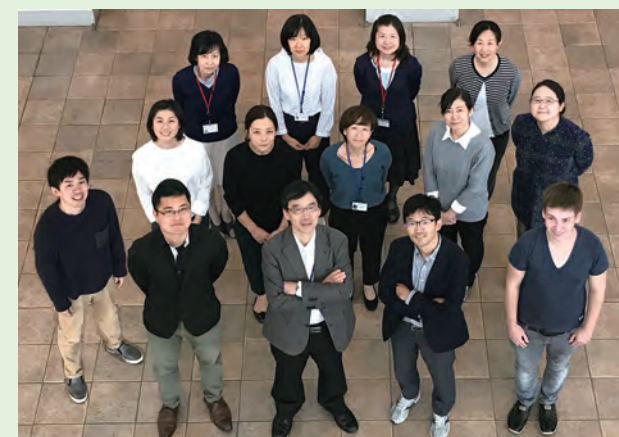
チームリーダー / Team Leader  
近藤 昭彦 工学博士  
Akihiko KONDO Ph.D.

### Research Results

- We succeeded in fermenting butadiene, a raw material for synthetic rubber, from sugar by constructing an artificial metabolic pathway in *Escherichia coli*.
- We succeeded in producing a variety of useful compounds derived from chorismate by optimally controlling the reaction to produce pyruvate in *Escherichia coli*.
- We constructed a *Bacillus subtilis* that efficiently produces 2,3-butanediol from glycerol by metabolic design using a genome-scale model.



Global rewiring of *E. coli* metabolic pathway for maleate high production



### 2021年度メンバー / FY2021 Members

**Team Leader**  
Akihiko KONDO

**Senior Scientist**  
Tomokazu SHIRAI

**Research Scientist**  
Shuhei NODA  
Yutaro MORI

**Special Postdoctoral Researcher**  
Ryosuke FUJIWARA

**Postdoctoral Researcher**  
Nunthaphan VIKROMVARASIRI  
Yuki OGAWA  
Ryosuke MITSUI

### 主要論文 / Publications

Mori, Y., Noda, S., Shirai, T., Kondo, A.  
Direct 1,3-butadiene biosynthesis in *Escherichia coli* via a tailored ferulic acid decarboxylase mutant.  
*Nat. Commun.* **12**, 2195 (2021)

Noda, S. *et al.*  
Reprogramming *Escherichia coli* pyruvate-forming reaction towards chorismate derivatives production.  
*Metab. Eng.* **67**, 1-10 (2021)

Vikromvarasiri, N., Shirai, T., Kondo, A.  
Metabolic engineering design to enhance (R,R)-2,3-butanediol production from glycerol in *Bacillus subtilis* based on flux balance analysis  
*Microb. Cell Fact.* **20**, 196 (2021)



## 植物の有用物質生産の原理を解明するために 統合メタボロミクスを推進します

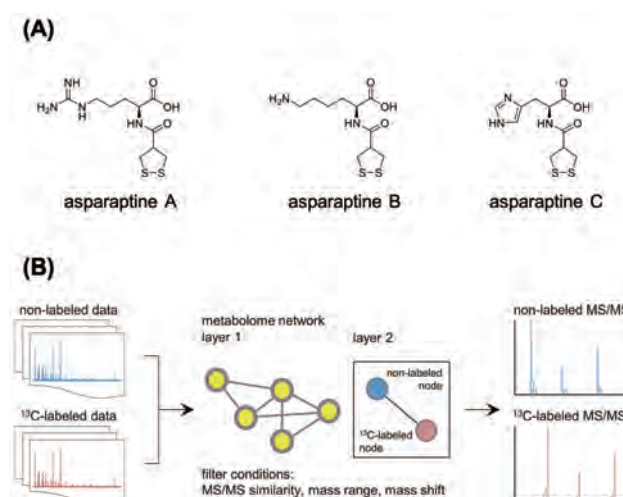
細胞内の全代謝産物(メタボローム)を同定および定量し、ゲノム機能と対応させることがメタボロミクス研究である。植物界の代謝産物の化学的多様性は非常に大きく、20万種にのぼる化学物質があると言われている。植物が生産するこれらの多様な化合物群は、植物自身の生存にとって重要であるばかりでなく、食料、工業原料、エネルギー、医薬品、健康機能成分など我々人間の生存にも欠かせない機能を有する。当グループでは、主に高性能質量分析計を用いた網羅的な非ターゲット代謝産物解析とそれに基づいた未知遺伝子機能同定および代謝ネットワーク解明を行っている。植物のもつ多様な物質生産機能の基本原則の解明をシロイヌナズナなどのモデル植物を用いて行い、さらに農作物、薬用植物などの有用資源植物における特異的代謝産物の生産システムをゲノムレベルで解明するファイトケミカルゲノミクス研究を進めている。同時に、それらの結果得られた基礎的な知見を代謝ゲノムエンジニアリングに応用して循環的資源開発に資する研究も推進していく。

### 研究テーマ

- メタボロミクスにおける実験的および情報学的手法の組み合わせによる代謝物アノテーション
- メタボロミクス解析プラットフォームのゲノム機能学とバイオテクノロジーへの応用
- 特異的(二次)植物代謝産物の生合成遺伝子とネットワークの解明
- 有用化合物生産に向けた代謝ゲノムエンジニアリングと合成生物学研究

### 研究成果

- 新たなメタボローム解析法を用いて、アスパラガスの含硫黄代謝物アスパラプチンAの生合成経路、中間体および類縁体を明らかにした。また、アスパラプチンAに血圧降下作用があることを示した。
- 異なるカンゾウ属植物種におけるグリチルリチン生成に関わる酵素のわずかな違いが、有効成分グリチルリチンの生産性を決めている分子メカニズムを解明した。
- ジャガイモのソラニダングリコアルカロイド生合成の鍵酵素である2-オキシグルタル酸依存性ジオキシゲナーゼを同定した。この酵素はスピロソランからソラニダンへのC-16位水酸化を介する環状転位を触媒する。



(A) Chemical structures of asparaptine A-C.  
(B) The strategy of tandem mass spectrum similarity-based metabolome network analysis using <sup>13</sup>C-labeled and non-labeled biosynthetic precursors.  
(Reprinted with permission from Nakabayashi *et al.* *J. Agric. Food Chem.* **69**, 8571-8577, DOI: 10.1021/acs.jafc.1c01183. Copyright (2021) American Chemical Society)

## Developing integrated metabolomics to explore mechanisms and regulation of plant metabolite production

Metabolomics involves the identification and quantification of all metabolites in a cell and correlating these to genomic functions. The plant kingdom metabolome is extremely diverse chemically, with estimates indicating as many as 200,000 different types of chemical substances. The various compounds produced by plants are important for the existence of the plant itself, and also play a vital role in our lives as food, industrial materials, energy and medicines. Our group performs cutting-edge metabolomics analyses by high-performance mass spectrometry. These non-targeted metabolomic analyses are applied to the identification of unknown gene functions and elucidation of metabolic networks. We are investigating the basic principles behind the wide variety of plant production functions, using *Arabidopsis* as a model. In the field of Phytochemical Genomics, we are also elucidating the production systems for specialized plant products in crops, medicinal plants and other useful plants at the genome level. Another important aspect of our research is an application of basic findings from these results to metabolic genome engineering for the development of sustainable resources.

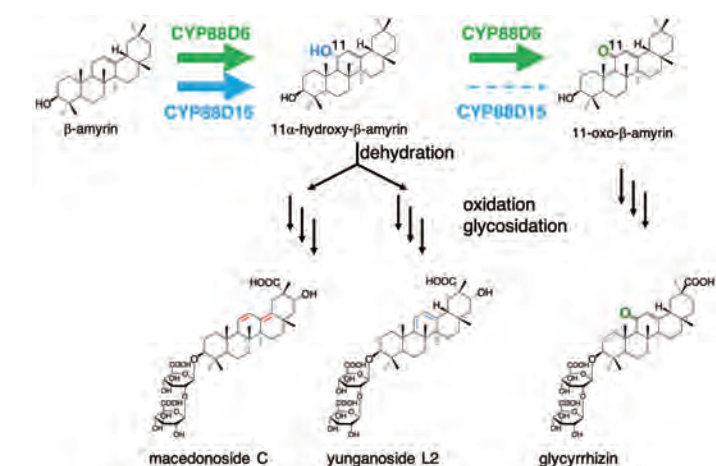
### Research Subjects

- Improving metabolite peak annotation in metabolomics by empirical and bioinformatics strategies
- Application of the metabolomics platform to functional genomics and biotechnology
- Identification of plant genes and networks involved in biosynthesis of useful specialized (secondary) metabolites
- Metabolic genome engineering and synthetic biology for production of useful compounds



### Research Results

- Using a novel metabolomic approach, we identified the biosynthetic pathway, intermediates, and analogues of asparaptine A, a sulfur-containing metabolite in asparagus. We also showed that asparaptine A exhibits hypotensive effects.
- We have elucidated the molecular mechanism, by which slight differences in the enzymes involved in glycyrrhizin production in different licorice plant species, determines the productivity of the bioactive metabolite, glycyrrhizin.
- We identified a 2-oxoglutarate-dependent dioxygenase that is a key enzyme for solanidane glycoalkaloid biosynthesis in potato. This enzyme catalyzes the ring-rearrangement from spirosolane to solanidane via C-16 hydroxylation.



The oxidative reactions catalyzed by CYP88D6 and CYP88D15 leading to the production of specific triterpenoid saponins in the licorice.



### 2021年度メンバー / FY2021 Members

**Group Director**  
Kazuki SAITO

**Senior Research Scientist**  
Naoyuki UMEMOTO  
Tsubasa SHOJI

**Research Scientist**  
Amit RAI

**Technical Staff**  
Tomoko NISHIZAWA  
Satoko SUGAWARA  
Kouji TAKANO

### 主要論文 / Publications

Nakabayashi, R. *et al.*  
Tandem mass spectrum similarity-based network analysis using <sup>13</sup>C-labeled and non-labeled metabolome data to identify the biosynthetic pathway of the blood pressure-lowering asparagus metabolite asparaptine A.  
*J. Agr. Food Chem.* **69**, 8571-8577 (2021)

Fanani, M. Z. *et al.*  
Allylic hydroxylation activity is a source of saponin chemodiversity in the genus *glycyrrhiza*.  
*Plant Cell Physiol.* **62**, 262-271 (2021)

Akiyama, R. *et al.*  
The biosynthetic pathway of potato solanidanes diverged from that of spirosolanes due to evolution of a dioxygenase.  
*Nat. Commun.* **12**, 1300 (2021)

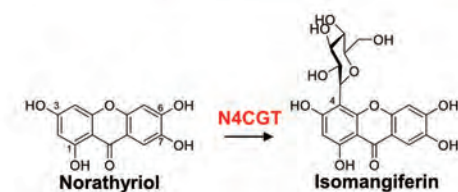


## 代謝のメカニズムと生理機能を理解して、 植物による有用物質生産の向上を目指します

代謝は生命現象の根幹であり、巧妙かつ精緻に制御されている。特に、一次代謝産物に加え多様な特化代謝産物を作る植物の代謝とその制御は複雑である。人間は、植物代謝産物を栄養源、薬、香料などとして古来利用してきた。当チームは、植物代謝のメカニズムと生理機能を理解すること、その理解に基づいて有用代謝産物をよりよく植物に作らせることを目指す。アミノ酸およびそれを生合成前駆体とする植物特化代謝産物を主対象として、生合成・分解に関わる遺伝子を同定し、制御機構を解明する。代謝産物の一斉解析技術であるメタボロミクスを推進し、得られるメタボロームデータから最大限に情報を抽出するための数理モデリングや機械学習を行う。

### 研究成果

- シロイヌナズナが含硫黄特化代謝産物グルコシノレート分解して硫黄栄養源として再利用する代謝経路を明らかにした。
- セイヨウオトギリソウにおいてnorathyriolからisomangiferinを生成する新規C配糖化酵素を同定した。
- 陸上植物の進化の過程においてセリン生合成酵素PGDHがアロステリック制御の点で多様化したことを明らかにした。



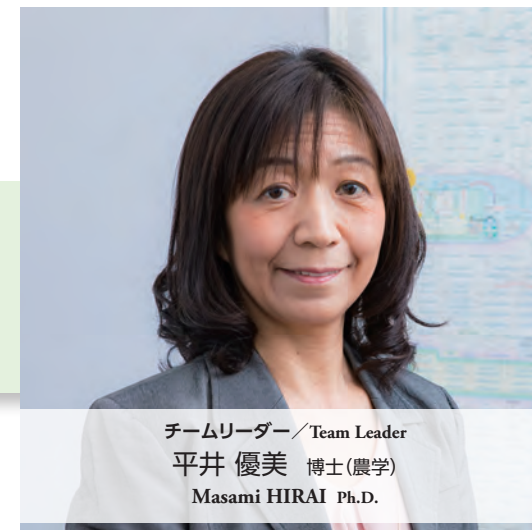
Photograph of St. John's wort (top) and the reaction catalyzed by a novel C-glycosyltransferase (bottom)

## Understanding the mechanisms and physiology of plant metabolism and improving production of useful materials

Metabolism is the basis of life and is finely regulated. Plant metabolism and its regulation are complicated, because plants produce primary metabolites as well as diverse specialized metabolites. Since ancient times, humans have used plant metabolites for nutrients, medicine, flavors, etc. We aim to understand the mechanisms and physiology of plant metabolism and improve plant productivity of useful metabolites based on our findings. We identify genes involved in biosynthesis/degradation of amino acids and their derivative specialized metabolites and elucidate regulatory mechanism. We also develop metabolomics techniques and exploit mathematical modelling and machine learning for data mining from metabolome data.

### Research Subjects

- Elucidation of the regulatory mechanism of amino acid biosynthesis
- Identification of genes involved in biosynthesis/degradation of plant specialized metabolites
- Identification of metabolic pathways regulating plant development
- Data mining from metabolome data through machine learning and mathematical modeling



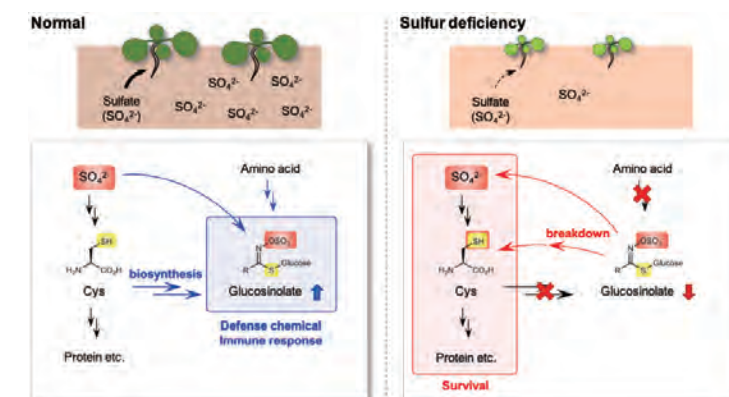
チームリーダー / Team Leader  
平井 優美 博士(農学)  
Masami HIRAI Ph.D.

### Research Results

- We clarified the metabolic pathway of Arabidopsis in which glucosinolates, sulfur-containing specialized metabolites, are degraded and reused as a sulfur nutrient source.
- We identified a novel C-glycosyltransferase that produces isomangiferin from norathyriol in *Hypericum perforatum* (St. John's wort).
- We revealed that the serine biosynthetic enzyme PGDH has been diversified in terms of allosteric regulation during the evolution of land plants.

### 研究テーマ

- アミノ酸生合成制御機構の解明
- 植物特化代謝産物の生合成と分解に関わる遺伝子同定
- 植物の発生を制御する代謝経路の同定
- 機械学習や数理モデリングによるメタボロームのデータマイニング



Biological functions of glucosinolates under sulfur-sufficient (left) and -deficient (right) conditions



### 2021年度メンバー / FY2021 Members

**Team Leader**  
Masami HIRAI

**Postdoctoral Researcher**  
Kai UCHIDA  
Ryoichi SATO  
Yushiro FUJI  
Mengyao WANG

**Visiting Scientist**  
Yimeng LI  
Ryosuke SUGIYAMA  
Takashi OSANAI  
Kensuke KAWADE  
Kentaro YANO  
Kinuka OHTAKA

**Technical Staff**  
Ayuko KUWAHARA  
Muneo SATO  
Jun INABA

**Junior Research Associate**  
Mai UZAKI

**Student Trainee**  
Rui LI  
Hiromitsu TABETA

**Part-time Worker**  
Junko TAKANOBU

### 主要論文 / Publications

Sugiyama, R. *et al.*  
Retrograde sulfur flow from glucosinolates to cysteine in *Arabidopsis thaliana*.  
*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **118**, e2017890118 (2021)

Uchida, K., Akashi, T., Hirai, M.Y.  
Identification and characterization of glycosyltransferases catalyzing direct xanthone 4-C-glycosylation in *Hypericum perforatum*.  
*FEBS Lett.* **595**, 2608-2615 (2021)

Okamura, E. *et al.*  
Diversified amino acid-mediated allosteric regulation of phosphoglycerate dehydrogenase for serine biosynthesis in land plants.  
*Biochem. J.* **478**, 2217-2232 (2021)

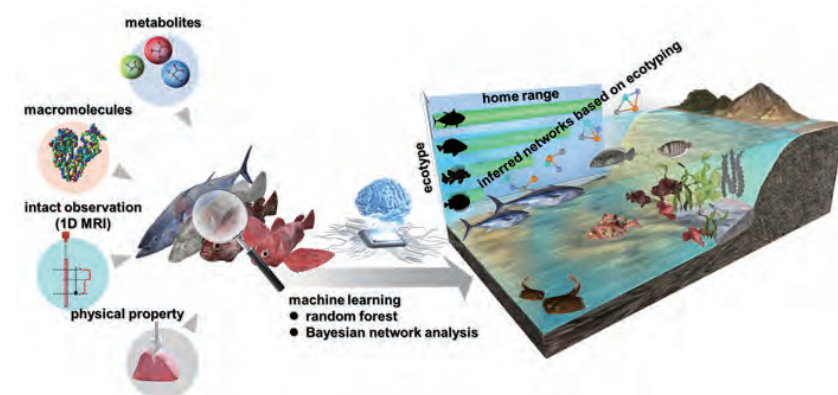


### データ駆動型アプローチにより 環境調和システムの理解と持続性を探求します

自然環境では、多様な生物種間の摂食および共生関係により化学資源が生産・消費・分解され、物質代謝の恒常性が保たれている。従来の環境分析は特定の物質や生物に焦点を当てた研究が多く、こうした自然の理を俯瞰するアプローチは少ない。当研究室では、これまで培ってきたNMR法による低分子代謝物群、高分子バイオマス群計測に加え、無機元素群および微生物群集の分析技術を高度化し、IoT/ビッグデータ蓄積/AIを駆使した統合的解析により、各種生物種が担う物質代謝の将来予測、特性分類と重要因子抽出、および制御工学的アプローチを推進する。

#### 研究テーマ

- 生体分子・微生物群複雑系に対する多彩な分光学的解析技術高度化
- 環境分析のデータマイニング開発およびデータベース構築
- 自然の物質循環能に学ぶ水陸バイオマスの持続的活用
- 動物・共生微生物の栄養応答に関するメタボミクス解析



Fish ecotyping of environmental habitus based on machine-learning and Bayesian network analysis for physical and chemical parameters of fish muscles

### Exploring sustainability of environmental metabolic system based on a data-driven approach

Our team intends to develop novel environmental analysis such as by a bird's-eye view of metabolism caused by ecosystem biodiversity, based on technical advancements of our NMR approaches toward metabolite and biomass mixtures, as well as inorganic elements and microbial ecosystem analyses combined with bioinformatics and chemoinformatics approaches. Namely, we promote both international and industrial collaboration in order to contribute for effective utilization of chemical resources, by analyzing laboratory systems, industrial (agriculture, forestry, and fishery) process, and natural environment (hydrosphere and geosphere, as well as outer space).

#### Research Subjects

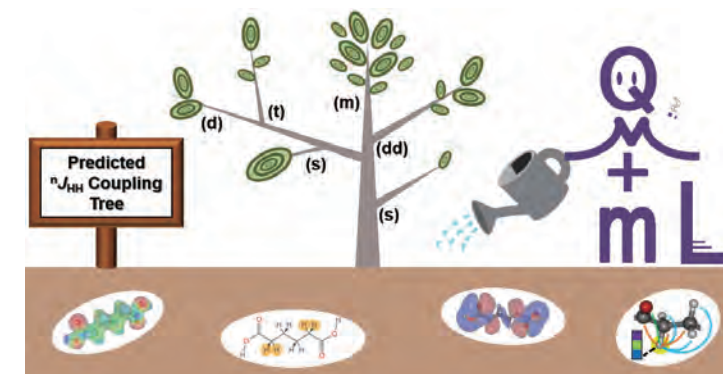
- Technological advancement of various spectrometric measurements for complex biomolecular mixtures and microbiota
- Methodology development of data mining and accumulation of databases for environmental measurements
- Sustainable utilization of land- and aquatic biomass based on studies of natural material cycles
- Symbiotic metabonomic analysis between animal and symbiotic microbiota in relation to their food nutrients



チームリーダー / Team Leader  
菊地 淳 博士(工学)  
Jun KIKUCHI Ph.D.

#### Research Results

- We have achieved highly accurate J-coupling prediction by a combination of quantum chemistry simulation and machine-learning approaches.
- We reported fish ecotyping of environmental habitus based on machine-learning and Bayesian network analysis for stress testing, 1D-MRI and metabolite-macromolecular profiling of fish muscles.
- We predicted hair physical properties (i.e. breaking force, elastic modulus, extension, and yield strength) by regression modeling based on descriptors from solid-state NMR, time-domain NMR, FT-IR and thermal analysis.



Predicting J-coupling values by a combination of quantum chemistry simulation and machine-learning approaches



#### 2021年度メンバー / FY2021 Members

**Team Leader**  
Jun KIKUCHI

**Senior Research Scientist**  
Shigeharu MORIYA

**Research Scientist**  
Kenichi AKAGI  
Hideaki SHIMA

**Special Postdoctoral Researcher**  
Ayari TAKAMURA

**Postdoctoral Researcher**  
Atsushi KUROTANI  
Daiki YOKOYAMA  
Shunji YAMADA  
Tatsunori YAGI

**Technical Staff**  
Yuuri TSUBOI  
Kenji SAKATA  
Tomoko MATSUMOTO

#### 主要論文 / Publications

Ito, K., Xu, X., Kikuchi, J.  
Improved Prediction of Carbonless NMR Spectra by the Machine Learning of Theoretical and Fragment Descriptors for Environmental Mixture Analysis.  
*Anal. Chem.* **93**, 6901-6906 (2021)

Wei, F. *et al.*  
Fish ecotyping based on machine learning and inferred network analysis of chemical and physical properties.  
*Sci. Rep.* **11**, 3766 (2021)

Takamura, A., Tsukamoto, K., Sakata, K. Kikuchi, J.  
Integrative measurement analysis via machine learning descriptor selection for investigating physical properties of biopolymers in hairs.  
*Sci. Rep.* **11**, 24359 (2021)



## 植物の成長と発生のしくみを脂質の機能から明らかにします

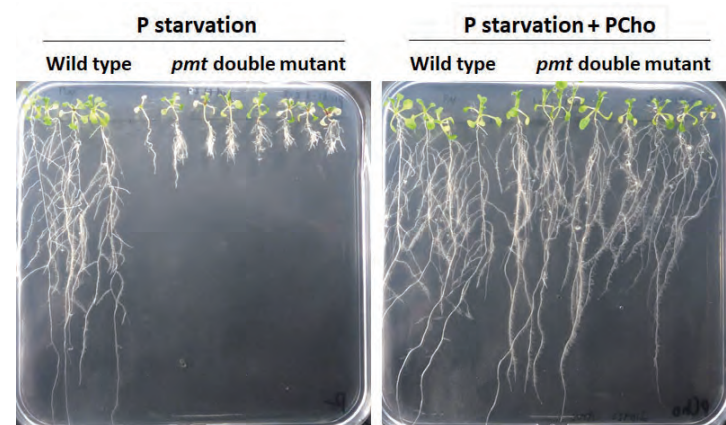
脂質は生物を構成する主な分子であり、エネルギー源のみならず細胞膜の構成や情報伝達物質として生命機能を維持するために多様な役割を果たしている。我々は、脂質が植物の成長・発生をどのようにコントロールしているかを明らかにすべく、脂質代謝のダイナミックな変動を時空間的に捉え、それが細胞機能を制御する分子メカニズムを研究している。これにより、脂質が制御する植物機能の理解を深めるとともに、得られた知見を戦略的な脂質代謝エンジニアリングに供し、光合成産物を有効活用する低炭素社会の実現に貢献することを目指す。

### 研究テーマ

- 脂質が制御する植物の成長・発生のメカニズム
- 環境変化に応答する膜脂質プロファイルの多様性とその生理学的意義
- 時空間(4次元)リビドミクスー植物細胞における脂質代謝の動的变化を立体的に捉える取り組みー
- 光合成産物をオイル産生に活用する代謝改変

### 研究成果

- ホスホコリンがリン欠乏状態の植物体の成長に必要であることを明らかにした。
- 種子の油を合成する新しい代謝経路を明らかにした。
- グリセロール3リン酸がリン欠乏植物の根の伸長に関わることを明らかにした。



Phosphocholine (PCho) promotes root growth of the phosphate-starved Arabidopsis plants.

## A lipidomic approach to addressing plant growth and development

We are investigating how lipids control plant growth and development. Lipids play diverse roles in energy storage, cellular membrane integrity and signal transduction. Under the concept of “Spatiotemporal (4-D) lipidomics”, we precisely address the molecular dynamics of lipid metabolism and underlying mechanism in growth control. Our basic research will form the basis of knowledge-based metabolic engineering strategy to efficiently convert photosynthetic assimilates into industrially valuable lipids, which contributes to the development of carbon-neutral society.

### Research Subjects

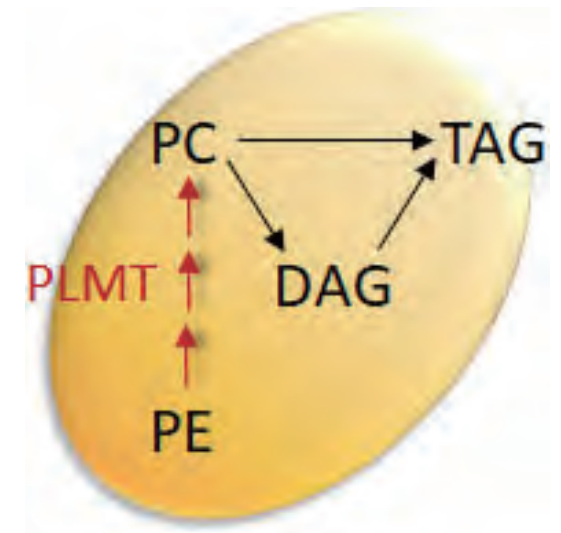
- Lipid-mediated mechanism in plant growth and developmental control
- Physiological significance of molecular diversity in the membrane lipid profiles
- Spatiotemporal (4-D) lipidomics -An effort to address the subcellular dynamics of plant lipid metabolism at spatiotemporal resolution-
- Utilization of photosynthetic assimilates through the lipid metabolic engineering



チームリーダー / Team Leader  
中村 友輝 博士(理学)  
Yuki NAKAMURA D.Sci.

### Research Results

- We found that phosphocholine is required for growth of phosphate-starved plants.
- We found a new metabolic route for triacylglycerol biosynthesis in seeds.
- We found a new role for glycerol 3-phosphate in root growth of phosphate-starved plants.



PLMT converts phosphatidylethanolamine (PE) to phosphatidylcholine (PC), then provide a precursor for triacylglycerol (TAG) biosynthesis in seeds.

### 2021年度メンバー / FY2021 Members

**Team Leader**  
Yuki NAKAMURA

### 主要論文 / Publications

Ngo, A.H., Angkawijaya, A.E., Lin, Y-C., Liu, Y-c., Nakamura, Y.  
The phospho-base *N*-methyltransferases PMT1 and PMT2 produce phosphocholine for leaf growth in phosphorus-starved Arabidopsis.  
*J. Exp. Bot.* erab436 (2021)

Tan, Y.R., Nakamura, Y.  
The importance of Arabidopsis PHOSPHOLIPID *N*-METHYLTRANSFERASE (PLMT) in glycerolipid metabolism and plant growth.  
*J. Exp. Bot.* erac049 (2022)

Ngo, A.H., Nakamura, Y.  
Phosphate starvation-inducible GLYCEROPHOSPHODIESTER PHOSPHODIESTERASE6 (GDPD6) is involved in Arabidopsis root growth.  
*J. Exp. Bot.* **73**, 2995-3003 (2022)

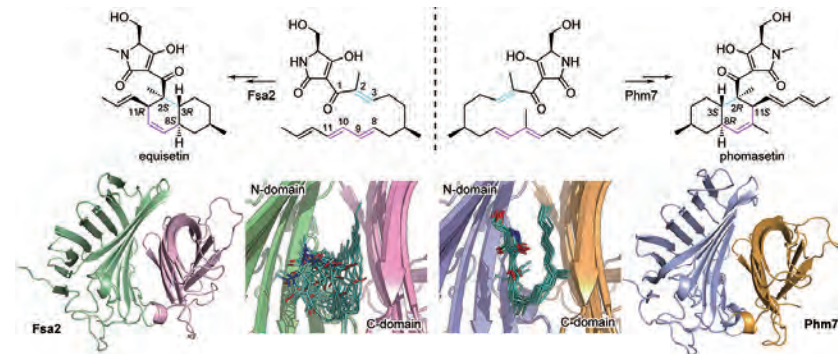


### 微生物遺伝子資源を探索し、 有用物質生産に向けて生合成機構を解明します

放線菌や糸状菌などの微生物は有用二次代謝物の宝庫である。微生物代謝物を効率的に生産するためには生合成機構の理解が重要であり、遺伝学的・生化学的に生合成の鍵反応の解明を進めている。さらに生合成経路改変により、微生物が本来有している化合物多様化機能の拡張を図る。転写制御因子の利用に加え、小分子化合物を用いた生合成遺伝子クラスターの活性化手法を開発し天然物を創出する。有用天然物の効率的生産を可能とする微生物生合成プラットフォームを構築し、遺伝子資源を活用した有用化合物生産を目指す。

#### 研究成果

- ディールス・アルダー反応を触媒する2つの酵素が、鏡像異性体を作り分ける仕組みを解明した。
- キナンスラキノン生成に関与する*kiaQ*遺伝子の破壊により抗菌活性を有する6,9-ジヒドロキシテトラングロールを見出した。
- 6-ジメチルアリルトリプトファン合成酵素と基質の共構造解析に成功した。



Two stereoselective Diels-Alderses, Fsa2 and Phm7

### Exploring microbial gene resources and elucidating biosynthetic mechanisms to produce valuable compounds

Microorganisms such as actinomycetes and filamentous fungi are a rich repository of valuable secondary metabolites. The understanding of biosynthetic mechanisms is important to utilize microbial metabolites efficiently. For this reason we elucidate a key reactions of biosynthetic pathways by genetic and biochemical methods. We diversify microbial metabolites by modifying gene clusters and pathway engineering. In addition to utilizing transcriptional regulators, we develop novel methods to activate biosynthetic gene clusters by small molecules and create natural products. We are constructing microbial biosynthetic platforms and efficiently produce valuable natural products using genetic resources from nature.

#### Research Subjects

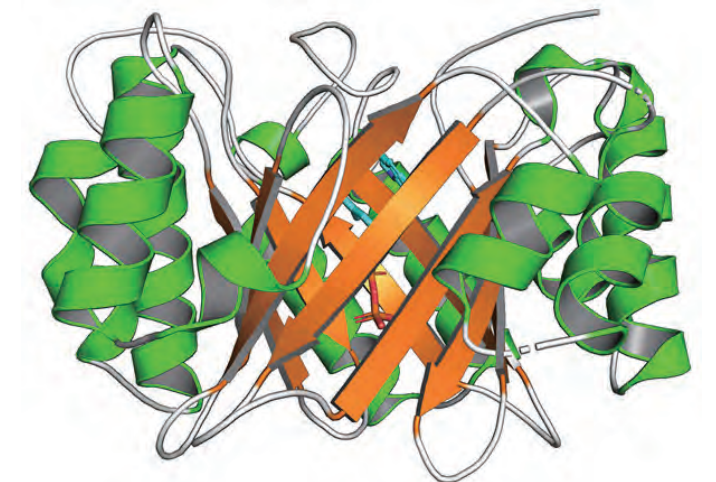
- Elucidation of biosynthetic machinery of bioactive microbial metabolites by genetic, biochemical and structural analyses
- Evaluation of transcriptional regulators associated with secondary metabolite gene clusters
- Production of novel secondary metabolites from unknown gene clusters unveiled by genome sequence analysis
- Development of small molecules that enhance production of secondary metabolites
- Construction of biosynthetic platforms using microorganisms



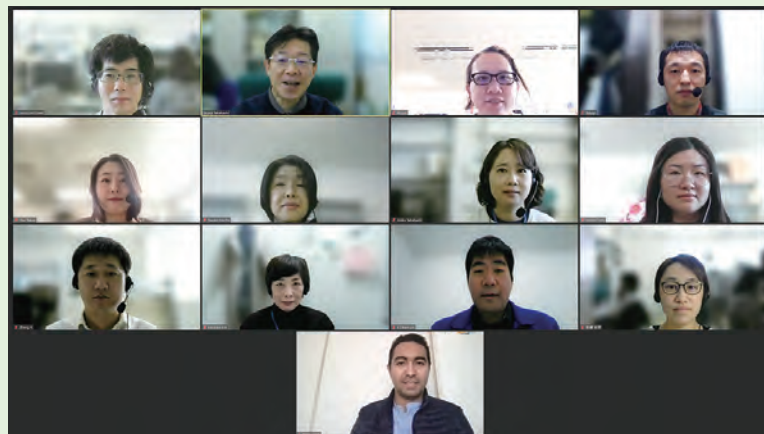
ユニットリーダー / Unit Leader  
高橋 俊二 博士(理学)  
Shunji TAKAHASHI D.Sci.

#### Research Results

- We have clarified the mechanism by which two enzymes catalyzing the Diels-Alder reaction produce mirror image isomers.
- We found 6,9-dihydroxytetraangulol with antibacterial activity by disruption of the *kiaQ* gene involved in the biosynthesis of kinanthraquinone.
- We succeeded in analyzing the co-crystal structure of 6-demethylallyltryptophan synthase and its substrate.



Crystal structures of 6-demethylallyltryptophan synthase



#### 2021年度メンバー / FY2021 Members

**Unit Leader**  
Shunji TAKAHASHI

**Research Scientist**  
Eiji OKAMURA

**Postdoctoral Researcher**  
Katsuyuki SAKAI  
Vo Ngoc Quynh NHU  
Zheng YU  
Risa TAKAO

**Technical Staff**  
Naoko MORITA  
Hiroshi TAKAGI  
Yumi SATO

**Part-time Worker**  
Akiko TAKAHASHI  
Islam Adel Abdelhakim AMIN

#### 主要論文 / Publications

Fujiyama, K. *et al.*  
Molecular basis for two stereoselective Diels-Alderses that produce decalin skeletons.  
*Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **60**, 22401-22410 (2021)

Sakai, K. *et al.*  
6,9-Dihydroxytetraangulol, a novel angucyclinone antibiotic accumulated in *kiaQ* gene disruptant in the biosynthesis of kinanthraquinone.  
*J. Antibiot.* **74**, 593-595 (2021)

Suemune, H. *et al.*  
Crystal structures of 6-demethylallyltryptophan synthase, lptA: Insights into substrate tolerance and enhancement of prenyltransferase activity.  
*Biochem. Biophys. Res. Commun.* **593**, 144-150 (2022)



## 省資源・省エネ型化学合成を実現できる 新しい触媒を開発します

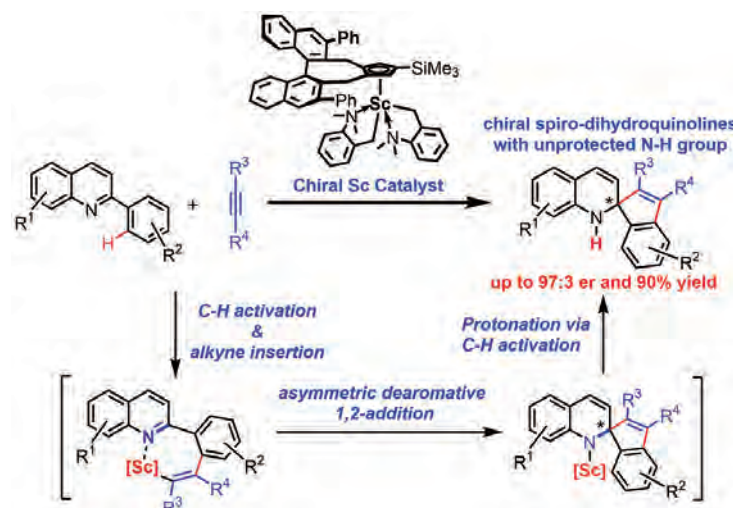
新触媒の開発は、従来にない優れた新機能を持つ物質の創製につながり、不可能だと思われていた化学反応を可能にするなど、様々な分野にインパクトを与える極めて重要な研究課題である。当研究グループでは、各種金属元素の特徴を活かした革新的触媒の開発を通じて、省資源・活資源・省エネルギー型物質創製を追求する。特に希土類触媒の特性を生かしたC-H結合活性化と不斉変換、希土類金属とヘテロ原子との特異な相互作用を生かした極性-非極性オレフィンの精密共重合や新規機能性ポリマー合成、多金属ヒドリドクラスターの特徴を生かした小分子の活性化と有効利用など、新触媒の設計・創製から新反応・新機能性材料の開発まで統合的に研究を進め、また実用化も念頭に多方面にわたる研究を行う。

### 研究テーマ

- 希土類触媒の特徴を活かした新規重合反応の開発
- 元素特性を活かした新規有機合成反応の開発
- 多核金属ヒドリドクラスターによる小分子の活性化と有効利用

### 研究成果

- キラルなスカンジウム触媒を用いることにより、キノリンとアルキンの脱芳香族的スピロ環化反応を初めて実現し、新規光学活性なスピロジヒドロキノリン類の合成に成功した。
- スカンジウム触媒を用いることにより、エチレンと2つの異なるアニシルプロピレンとの三元精密共重合を初めて実現し、タフでかつ迅速な自己修復性能を示す新規エラストマーの合成に成功した。
- キラルなスカンジウム触媒を用いることにより、アルキンによるフェロセンの不斉C-Hアルケニル化反応を初めて実現し、新規面不斉フェロセン誘導体の合成に成功した。



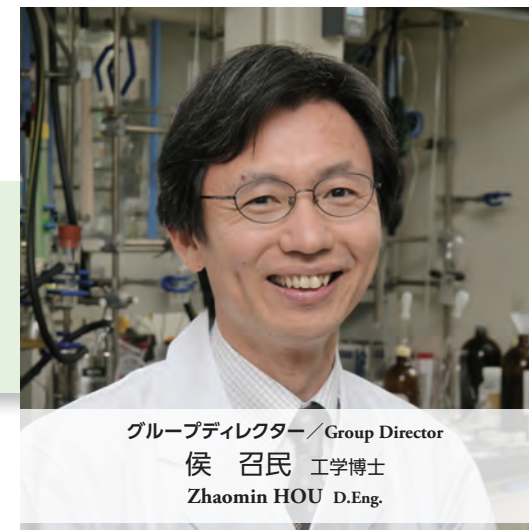
Dearomative [3 + 2] Spiro-Annulation of 2-Arylquinolines with Alkynes via Scandium-Catalyzed C-H Activation

## Developing new catalysts for more efficient, selective chemical transformations

Our group aims to develop new generations of catalysts, which are superior or complementary to existing ones, for the synthesis of fine chemicals and functional polymers and for the efficient use of untapped resources. Our research interests include: (1) precision copolymerization of non-polar and polar olefins for the synthesis of new functional polymers by unique rare-earth metal catalysts, (2) development of regio-, stereo-, and enantioselective and atom-, operation-efficient chemical transformations for the synthesis of fine chemicals by designing new catalysts and new reactions, and (3) activation and transformation of small molecules such as N<sub>2</sub>, CO, and CO<sub>2</sub> by synergistic molecular multimetallic polyhydride clusters.

### Research Subjects

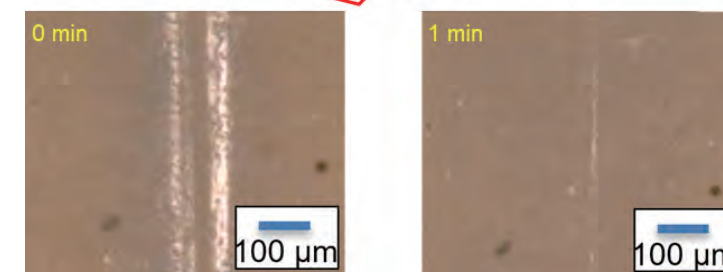
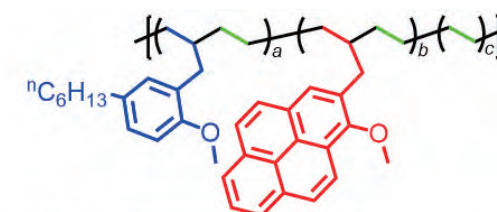
- Precision olefin polymerization by unique rare-earth metal catalysts
- Innovative organic synthesis based on new catalyst and reaction designs
- Small molecule activation and transformation by molecular multimetallic hydride clusters



グループディレクター / Group Director  
侯 召民 工学博士  
Zhaomin HOU D.Eng.

### Research Results

- We have achieved for the first time the asymmetric dearomative spiro-annulation of quinolines with alkynes via scandium-catalyzed C-H activation, affording a new family of chiral spiro-dihydroquinoline derivatives.
- We have achieved for the first time the terpolymerization of ethylene and two different methoxyaryl-substituted propylenes by using a scandium catalyst, leading to the formation of tough and fast self-healing elastomers.
- We have achieved for the first time the enantioselective C-H alkenylation of ferrocenes with alkynes by using a chiral scandium catalyst, affording a new family of planar-chiral ferrocenes.



Optical Microscope Images of a Self-Healing Polymer Composed of Ethylene and Two Different Methoxyaryl-Substituted Propylenes.  
Left: Damaged by a razor blade. Right: Self-healed in one minute



### 2021年度メンバー / FY2021 Members

**Group Director**  
Zhaomin HOU

**Senior Research Scientist**  
Satoshi KAMIGUCHI  
Masayoshi NISHIURA  
Takanori SHIMA  
Masanori TAKIMOTO  
Liang ZHANG

**Special Postdoctoral Researcher**  
Xuefeng CONG  
Tatsumi OCHIAI

**Postdoctoral Researcher**  
Shaojie LOU  
Harekrishna SAHOO  
Lin HUANG  
Xiaobin LIN

**Visiting Researcher**  
Gang XIONG  
Na HAO  
Shigeru YAMAGUCHI

**Technical Staff**  
Hisashi SOGA

**Junior Research Associate**  
Wenxuan XU  
Yidan CHENG  
  
**Student Trainee**  
Zhou SUN

### 主要論文 / Publications

Lou, S. *et al.*  
Modular Access to Spiro-dihydroquinolines via Scandium-Catalyzed Dearomative Annulation of Quinolines with Alkynes.  
*J. Am. Chem. Soc.* **143**, 20462-20471 (2021)

Yang, Y. *et al.*  
Terpolymerization of Ethylene and Two Different Methoxyaryl-Substituted Propylenes by Scandium Catalyst Makes Tough and Fast Self-Healing Elastomers.  
*Angew. Chem. Int. Ed.* **60**, 26192-26198 (2021)

Lou, S., Zhuo, Q., Nishiura, M., Luo, G., Hou, Z.  
Enantioselective C-H Alkenylation of Ferrocenes with Alkynes by Half-Sandwich Scandium Catalyst.  
*J. Am. Chem. Soc.* **143**, 2470-2476 (2021)

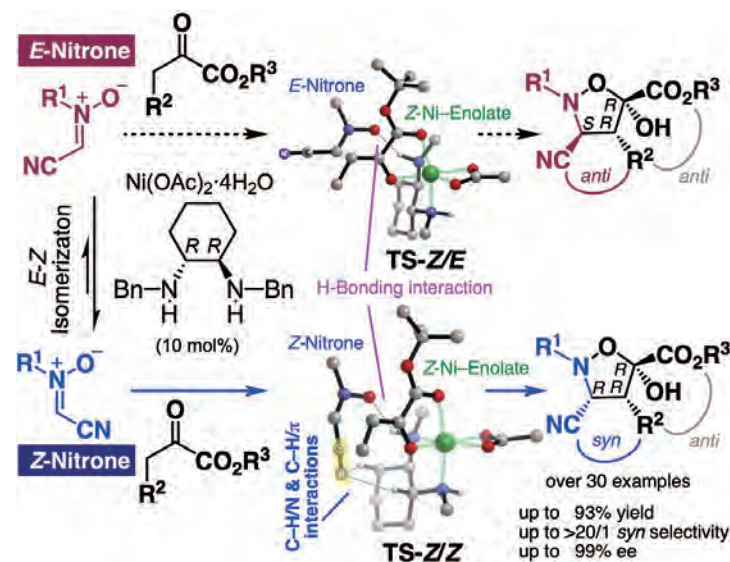


## 遷移金属触媒を用いる新規反応の開発と、 化学と植物科学との融合研究に取り組みます

環境資源科学に資する、遷移金属触媒を用いる新規反応の開発と、植物科学と化学との融合研究に取り組んでいる。特に、遷移金属触媒を用いる不斉炭素-炭素結合形成反応や分子状酸素を利用した反応、含フッ素化合物の合成反応などを開発し、炭素資源や金属資源の有効活用に貢献することを目指す。また、独自に開発した触媒反応によって合成した化合物の機能開発にも取り組んでいる。さらに、植物や微生物の機能調節能をもつ化合物の開発や作用機序解明研究も行い、当研究センターの植物や微生物科学と化学の連携研究に貢献することも目指す。

### 研究成果

- ニッケル錯体触媒を用いC-CNニトロンと $\alpha$ -ケトエステルエノラートとのジアステレオ収束型(3 + 2)環化付加型反応を開発した。
- ペルフルオロアルキル銅中間体の形成を鍵とする含フッ素カルボン酸無水物を用いたアルケンおよびアルキンの1,2-ビスペルフルオロアルキル化反応を開発した。
- 重水素化アルキンと水素化アルキンを用いたラマンイメージングにより、生細胞内でも構造が非常に類似した小分子を区別して観察できることを見出した。



Ni-catalyzed diastereoconvergent (3 + 2) cycloaddition

## Developing new transition metal-catalyzed reactions and conducting integrated research of chemistry and plant science

Our group focuses on developing new transition metal-catalyzed reactions, and on conducting integrated plant science and chemistry research with emphasis on sustainable resource science. In particular, we aim to develop transition metal-catalyzed asymmetric carbon-carbon bond-forming reactions, reactions utilizing molecular oxygen, and reactions for the synthesis of fluorine-containing molecules. In addition, we further examine the functions of our original catalytic reaction products. Furthermore, this group will also contribute to enhancing collaboration between plant/microbiology research and chemical research activities inside CSRS through development of new modulators of plants and microorganisms and elucidation of their action mechanisms.

### Research Subjects

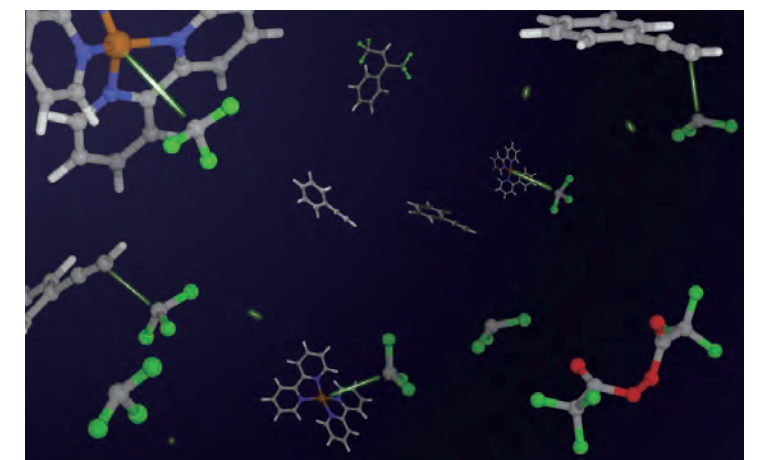
- Development of catalytic fluoroalkylations
- Development of asymmetric carbon-carbon bond-forming reactions
- Utilization of O<sub>2</sub> for oxidation reactions
- Computational analysis of transition metal-catalyzed reactions
- Development of new probe molecules and their application to biological research



グループディレクター / Group Director  
袖岡 幹子 薬学博士  
Mikiko SODEOKA D.Pharm.

### Research Results

- We developed Ni-catalyzed diastereoconvergent (3 + 2) cycloaddition of isomerizable C-CN nitrones with  $\alpha$ -keto ester enolates.
- We developed 1,2-bis-perfluoroalkylation reactions of alkenes and alkynes using perfluorocarboxylic anhydrides via the formation of perfluoroalkylcopper intermediates.
- We revealed that small molecules with very similar structures having deuterated and hydrogenated alkynes can be distinguished and observed in living cells by Raman imaging.



1,2-Bis-perfluoroalkylation with perfluoro carboxylic anhydrides



### 2021年度メンバー / FY2021 Members

**Group Director**  
Mikiko SODEOKA

**Senior Research Scientist**  
Kosuke DODO  
Yoshihiro SOHTOME  
Shintaro KAWAMURA

**Research Scientist**  
Syusuke EGOSHI

**Special Postdoctoral Researcher**  
Takuma TAGAMI

**Postdoctoral Researcher**  
Subrata MUKHERJEE  
Boobalan RAMADOSS

**Technical Staff**  
Naoki TERAYAMA  
Kana OONUMA

### 主要論文 / Publications

Ezawa, T. *et al.*  
Dynamics in Catalytic Asymmetric Diastereoconvergent (3 + 2) Cycloadditions with Isomerizable Nitrones and  $\alpha$ -Keto Ester Enolates.  
*J. Am. Chem. Soc.* **143**, 9094-9104 (2021)

Tagami, T., Aoki, Y., Kawamura, S., Sodeoka, M.  
1,2-Bis-perfluoroalkylations of alkenes and alkynes with perfluorocarboxylic anhydrides via the formation of perfluoroalkylcopper intermediates.  
*Org. Biomol. Chem.* **19**, 9148-9153 (2021)

Egoshi, S., Dodo, K., Ohgane, K., Sodeoka, M.  
Deuteration of terminal alkynes realizes simultaneous live cell Raman imaging of similar alkyne-tagged biomolecules.  
*Org. Biomol. Chem.* **19**, 8232-8236 (2021)





### 持続可能な社会を支える 次世代有機合成を開拓します

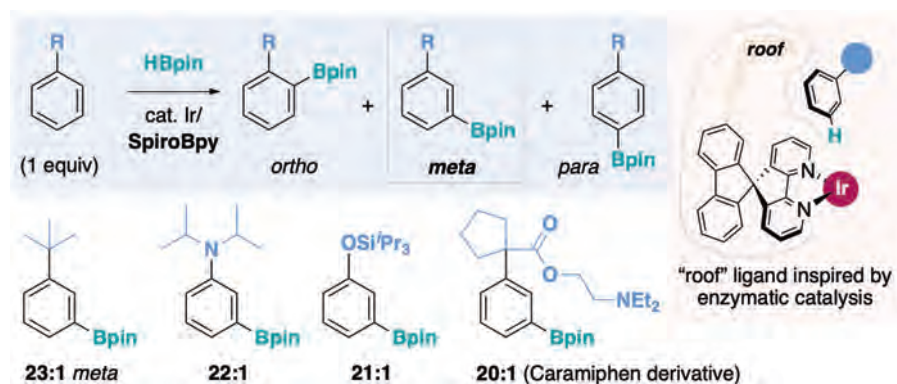
当チームは、『次世代有機合成法』の開発及びその合成法を利用した機能性有機分子の創製に取り組んでいる。我々が目指す『次世代有機合成法』とは、高効率で進行する生体内反応にインスパイアされた、反応活性点や保護基を持たない分子を直接的かつ選択的に反応させる方法である。我々は精密に設計した触媒系を用いて、複雑な化合物を簡便かつ選択的に合成することで『次世代有機合成』の実現を目指す。マンガン、鉄、コバルト、モリブデンなどの普遍金属触媒反応や有機ナトリウム化合物を用いた有機合成反応の開発にも取り組んでいる。

#### 研究成果

- 遠隔立体制御を可能にする「ルーフ」配位子を設計し、金属触媒を用いてアレーンの選択的な官能基化反応を達成した。
- フルオロアレーンのオルト位選択的官能基化反応を開発し、ハロペリドールといった医薬品分子の官能基化へ適用できることを見出した。
- リチウムのサステイナブルな代替としてのナトリウムを用いて、有機ナトリウム化合物の調製法やアレーンの温和な還元反応を開発した。

#### 研究テーマ

- 次世代有機合成法の開発：有機化合物の直接的かつ選択的カップリング
- 普遍金属を用いた触媒系の開発
- 有機ナトリウム化合物を用いた有機合成



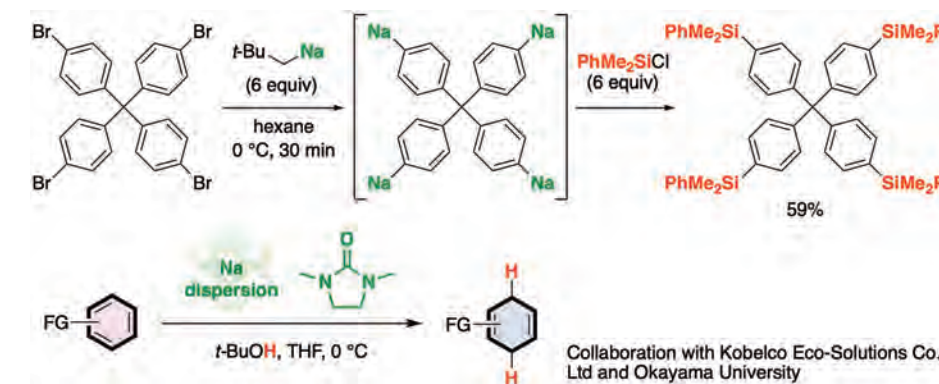
"Roof" Ligand for Selective Functionalization of Arenes

### Exploring next generation organic synthesis for an environmentally sustainable society

Our team aims at the development of "next generation synthesis" and its utilization for the creation of functional organic molecules. Our vision of "next generation synthesis" is inspired by the highly efficient reactions the Nature uses: direct and highly selective coupling of organic molecules without prefunctionalization with reactive groups. We envision that by precise design of ligands, efficient and selective catalysts enable the rapid assembly of complex functional molecules from simple building blocks. We are also interested in the development of sustainable catalysis based on Earth-abundant metals such as manganese, iron, cobalt, molybdenum, and the utilization of organosodium compounds for organic synthesis.

#### Research Subjects

- "Next generation organic synthesis": direct and selective coupling of organic molecules
- Development of Earth-abundant metal catalysis
- Organic synthesis with organosodium



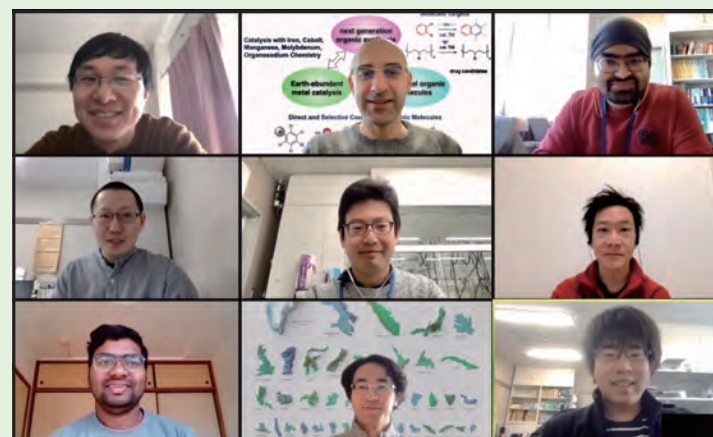
Sodium as Sustainable Alternative for Lithium in Organic Synthesis



チームリーダー / Team Leader  
ラウレアン・イリエシュ Ph.D.  
Laurean ILIES Ph.D.

#### Research Results

- We designed a "roof" ligand that enables unique selectivity in the reaction of simple and complex arenes.
- We developed the selective functionalization of fluoroarenes next to the fluorine atom, including drug molecules such as haloperidol.
- We used sodium as a sustainable alternative to lithium for organic synthesis, for example the synthesis of organosodium compounds and the reduction of arenes.



#### 2021年度メンバー / FY2021 Members

**Team Leader**  
Laurean ILIES

**Senior Scientist**  
Sobi ASAKO  
Yuichiro MUTOH

**Research Scientist**  
Kazuhiro OKAMOTO

**Postdoctoral Researcher**  
Ikko TAKAHASHI  
Yushu JIN

Boobalan RAMADOSS  
Pinaki Bhushan DE  
Somsuvra BANERJEE

**Student Trainee**  
Masaya NAGATA

#### 主要論文 / Publications

Ramados, B., Jin, Y., Asako, S., Ilies, L.  
Remote steric control for undirected *meta*-selective C-H activation of arenes.  
*Science* **375**, 658-663 (2022)

Kuleshova, O., Asako, S., Ilies, L.  
Ligand-enabled, iridium-catalyzed *ortho*-borylation of fluoroarenes.  
*ACS Catal.* **11**, 5968-5973 (2021)

Asako, S., Takahashi, I., Nakajima, H., Ilies, L., Takai K.  
Halogen-sodium exchange enables efficient access to organosodium compounds.  
*Commun. Chem.* **4**, 76 (2021)





## グリーンケミストリー(環境にも人にも優しい化学)に 最適な触媒は造れないか?

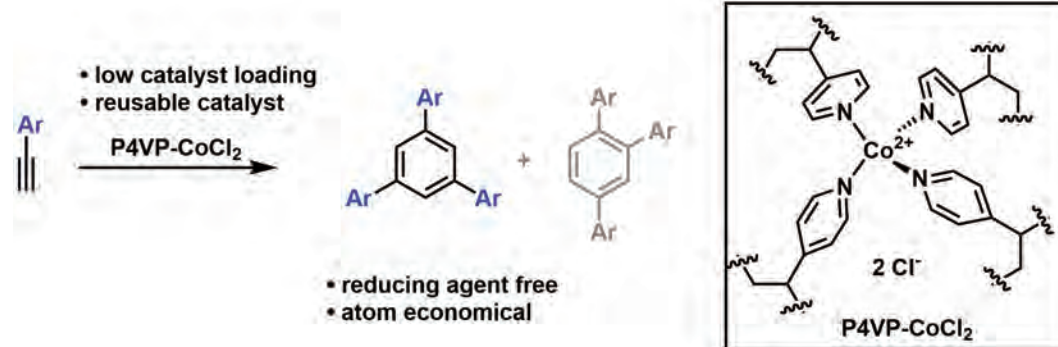
「高活性で再利用可能な触媒開発の一般的方法論を示すことができないか?」「もし物凄く活性が高い触媒が創れたら、今までに実現していない反応を進行させることができるのではないか?」「高活性な触媒に光を当てたら、どのような反応を促進するのか?」「グリーンケミストリー(環境にも人にも優しい化学)に最適な触媒は造れないか?」という命題に対して解答を示していくことが、私たちのチームのミッションである。高分子配位子と金属との自己組織化触媒、マイクロ空間・ナノ空間物質と触媒分子・クラスターが融合した空間型触媒、さらには電磁波により活性化される電磁波活性化型触媒の開発を行う。

### 研究成果

- 高活性高分子コバルト触媒を開発した。これを用いることで1,3,5-位置選択的環化三量化反応が効率的に進行した。
- フェニルアセチレンを触媒としたマイクロ波一光創発的触媒反応を開発した。
- 機械学習によりニッケル触媒でのカップリング反応の収率向上に成功した。

### 研究テーマ

- 高分子配位子と金属との自己組織化触媒の開発
- マイクロ空間・ナノ空間物質と触媒分子・クラスターが融合した空間型触媒の開発
- 電磁波活性化型触媒の開発



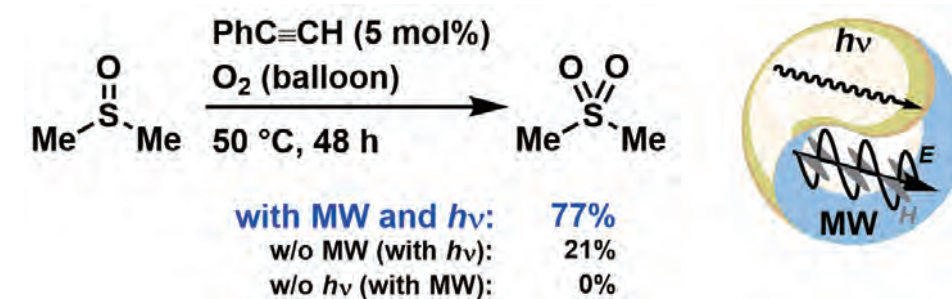
1,3,5-Regioselective Cyclotrimerization Using Polymeric Pyridine Co Catalyst

## Can we develop suitable catalysts towards green sustainable chemistry?

“Can we show the general methodology for development of highly active & reusable catalysts?”, “If we can develop ultimately highly active catalysts, can they promote unrealized reactions?”, “If we cover catalysts with light, what reactions will be promoted?”, and “Can we develop suitable catalysts towards green sustainable chemistry?” It is our mission in our team to show our answers against the above-mentioned questions. For this purpose, we will develop self-organized catalysts of polymer ligands and metal species, spatial catalysts where micro/nano space materials and catalytic molecules/clusters are merged, and electromagnetic waves-activated catalysts.

### Research Subjects

- Development of self-organized catalysts of polymer ligands and metal species
- Development of spatial catalysts where micro/nano space materials and catalytic molecules/clusters are merged
- Development of electromagnetic waves-activated catalysts



Photooxidation of Sulfoxides with Microwave Irradiation Using Phenylacetylene



### 2021年度メンバー / FY2021 Members

**Team Leader**  
Yoichi M. A. YAMADA

**Research Scientist**  
Heeyoel BAEK  
Zhenzhong ZHANG

**Postdoctoral Researcher**  
Abhijit SEN  
Yuta MATSUKAWA

**Visiting Researcher**  
Valerii BUKHANKO

**Senior Visiting Scientist**  
Hiromasa KANEKO

**Technical Staff**  
Aya OHNO

### 主要論文 / Publications

Sen, A., Sato, T., Ohno, A., Baek, H., Yamada, Y. M. A.  
Polymer-Supported-Cobalt-Catalyzed Regioselective Cyclotrimerization of Aryl Alkynes.  
JACS Au 1, 2080-2087 (2021) \*Selected as Supplementary Cover Picture

Matsukawa, Y. *et al.*  
Microwave-Assisted Photooxidation of Sulfoxides.  
Sci. Rep. 11, 20505 (2021)

Ebi, T., Sen, A., Dhital, R. N., Yamada, Y. M. A., Kaneko, H.  
Design of Experimental Conditions with Machine Learning for Collaborative Organic Synthesis Reactions Using Transition-Metal Catalysts.  
ACS Omega 6, 27578–27586 (2021)



# 生体機能触媒研究チーム Biofunctional Catalyst Research Team



## 生体における電子移動の理解に基づき、 持続可能なエネルギー変換戦略を創出します

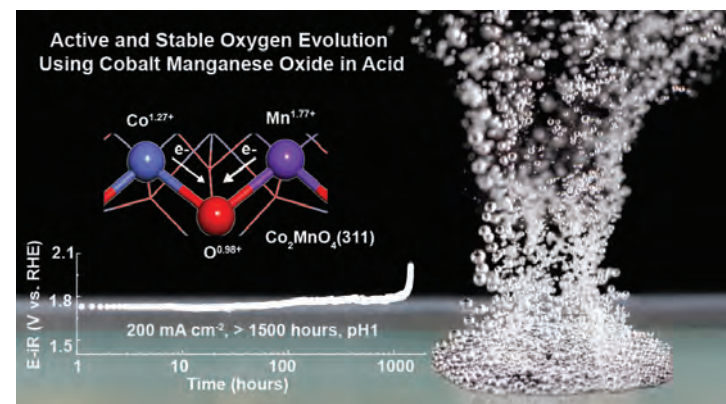
当チームでは、生体機能に着目した触媒材料の開発、ならびに生体そのものを利用した新規なエネルギー変換、物質生産システムの構築に取り組んでいる。具体的には、微生物や植物等で利用される触媒反応、電子プロトン輸送、代謝制御、外部環境適応能、さらには太陽光が届かない深海底に潜む巨大なエネルギー循環システムを利用、または模倣した新しい方法論を開拓し、エネルギーや資源の創出、その生産効率の向上を目指し研究を行っている。

### 研究テーマ

- 光合成PSIIに学ぶ水分解触媒の開発
- 深海底に広がる巨大電流生態系の実証
- 微生物の細胞外電子移動を利用した電力生産

### 研究成果

- コバルトとマンガンの2種類の元素を組み合わせることで、活性と安定性を兼ね備えた水電解触媒の開発に成功した。
- 実験、数理、機械学習を組み合わせることで、触媒活性を理解するための理論モデルを構築した。
- CO<sub>2</sub>の電気化学還元反応によりチオエステル合成に成功した。



A lifetime of more than 1500 hours for the oxygen evolution reaction in acid was achieved on Co<sub>2</sub>MnO<sub>4</sub> (left bottom). The DFT calculations show that this is due to the stable Mn-O bond which prevents dissolution of lattice oxygen (upper left). The photo of bubbles shows the intensive oxygen evolution on the electrode surface.

## Understanding biological electron transfer is critical to develop a sustainable energy strategy

We work on the development of biologically inspired catalysts and their application to energy conversion and production systems. Specifically, we aim to understand nature's ingenuity towards multielectron transfer catalysis, electron/proton transport, metabolic regulation, responsiveness to external stimuli, and energy management in deep sea environments to develop novel materials and systems necessary to effectively manage renewable energy sources.

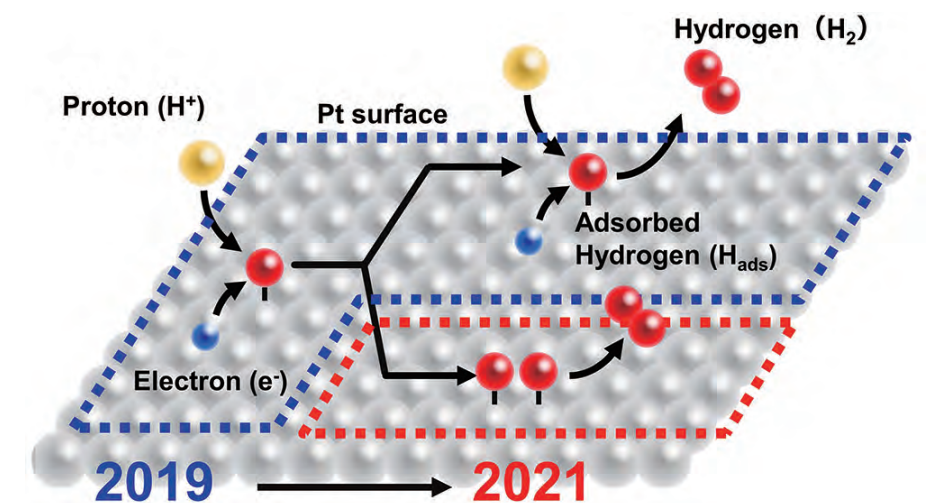
### Research Subjects

- Development of water splitting catalysts
- Investigation of giant electro-ecosystems in a deep hydrothermal environment
- Microbial electricity generation



### Research Results

- We succeeded in synthesizing an active and stable catalyst for water electrolysis by incorporating cobalt and manganese into a single material.
- We promoted a theory about catalyst activity using experiments, kinetic modelling, and machine learning.
- We succeeded in synthesizing thioester through electrochemical CO<sub>2</sub> reduction.



Schematic image of the hydrogen evolution reaction on platinum in acid. The blue reaction pathway is commonly assumed in the literature. However, our fitting analysis using machine learning and microkinetic equations revealed that the red pathway is the dominant pathway observed experimentally. The sensitivity of this pathway to the electrochemical potential results in the high activity of platinum observed experimentally.



### 2021年度メンバー / FY2021 Members

<b>Team Leader</b> Ryuhei NAKAMURA	<b>Postdoctoral Researcher</b> Ji-Eun LEE	<b>Part-time Worker</b> Nao TSUNEMATSU
<b>Senior Scientist</b> Yoko CHIBA	Shuang KONG	<b>Consultant</b> Tomomi YOSHIKAWA
<b>Research Scientist</b> Hideshi OOKA	Ailong LI	<b>Assistant</b> Tomomi MINAMI
<b>Special Postdoctoral Researcher</b> Hye-Eun LEE	Koichi YATSUZUKA	Taeko HORIE
	<b>Technical Staff</b> Kesu DONG	
	Marie WINTZER	
	Kazuna FUSHIMI	

### 主要論文 / Publications

- Li, A. *et al.*  
Enhancing the Stability of Cobalt Spinel Oxide Towards Sustainable Oxygen Evolution in Acid.  
*Nat. Catal.* **5**, 109–118 (2022)
- Ooka, H., Wintzer, M. E., Nakamura, R.  
Non-zero Binding Enhances Kinetics of Catalysis: Machine Learning Analysis on the Experimental Hydrogen Binding Energy of Platinum.  
*ACS Catal.* **11**, 6298–6303 (2021)
- Kitadai, N. *et al.*  
Thioester synthesis through geoelectrochemical CO<sub>2</sub> fixation on Ni sulfides.  
*Commun. Chem.* **4**, 37 (2021)



# バイオプラスチック研究チーム

## Bioplastic Research Team



## バイオマス由来だからこそできる 高付加価値な新規プラスチック素材を創製します

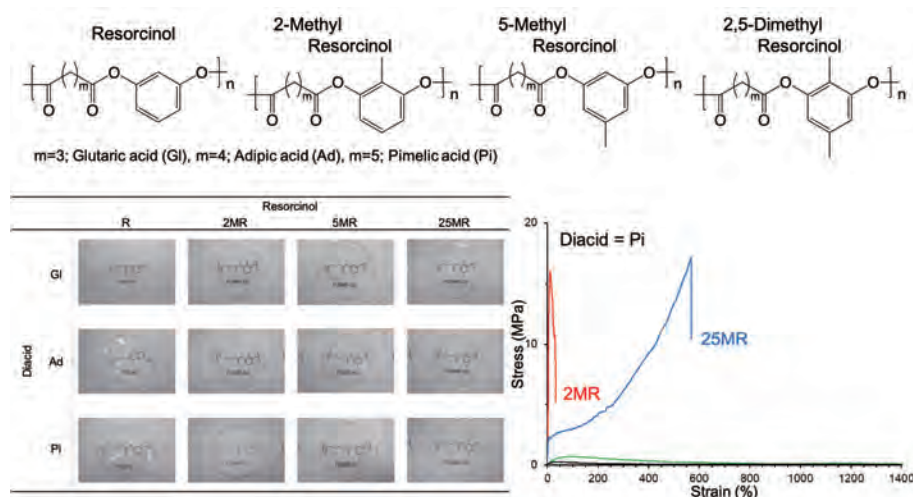
バイオマス資源を原料として次世代型の高性能・高機能なバイオマスプラスチックの創製を目指した研究を推進している。バイオポリエステルをターゲットとし、本来の性能・機能ポテンシャルを最大限に発現し、実材料としての利用を可能にする高度材料化技術の開発に取り組んでいる。また、バイオポリエステルに続く新たなバイオプラスチック素材の創出を目指し、アミノ酸など有機酸をバイオマスモノマーとした新規ポリマーの合成と高性能・高機能発現を予測できる分子設計法を構築する。さらに高性能・高機能なバイオマスポリマーの高効率・精密合成を可能にする新たな合成技術を開発する。

### 研究成果

- $\beta$ 置換型アクリルモノマーを含有する共重合ポリマーの合成に成功した。
- レゾルシノール骨格を有する半芳香族ポリエステルの物性に及ぼす置換基効果を明らかにした。
- バイオポリエステルを母材とするポリマーブレンドにおける相容性と酵素分解性の相関を明らかにした。

### 研究テーマ

- バイオポリエステルの高度材料化技術の開発
- 高性能・高機能な新規バイオマスポリマーの創製
- バイオマスポリマーの高度合成技術の開発



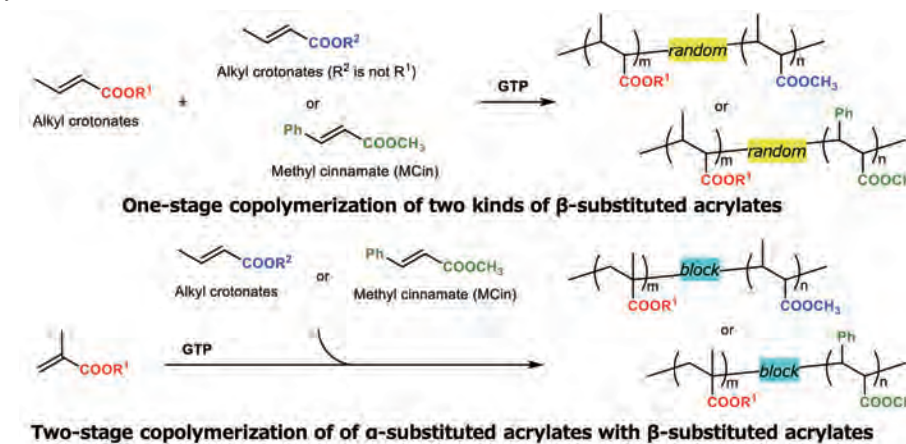
Syntheses of polyesters containing of resorcinol molecular skeleton structure

## Creating new high quality plastic materials made from biomass

Our team aims to provide high-performance and specific functional bioplastic materials as environmentally conscious polymeric materials. Particularly, by paying attention to biopolyesters produced by microorganisms, we have developed the advanced technology that enables us to bring out their potential and use them as practical plastic materials. We also employ various biomass substances to create novel polymeric materials, followed with biopolyesters. We achieved to construct a methodology of molecular design for bioplastics to predict their properties and functions, and new technology for efficient and precise bioplastic synthesis.

### Research Subjects

- Design of biopolyesters for advanced materials
- Synthesis and molecular design of novel biomass-polymers
- New advanced methods for biomass-polymer synthesis



Syntheses of copolymers from  $\beta$ -substituted acrylate monomers



### 2021年度メンバー / FY2021 Members

**Team Leader**  
Hideki ABE

**Senior Research Scientist**  
Tomohiro HIRAIISHI  
Masahiro FUJITA

**Research Scientist**  
Yasumasa TAKENAKA

**Technical Scientist**  
Sumito KUMAGAI

**Postdoctoral Researcher**  
Tatsuya GOTO  
Senri HAYASHI

**Senior Visiting Scientist**  
Tadahisa IWATA  
Seiichi TAGUCHI  
Ken-ichi KASUYA

**Visiting Scientist**  
Takeharu TSUGE  
Yoshihiro KIKKAWA

**International Program Associate**  
Iffa Farahin Binti JEEPERY

**Research Fellow**  
Motosuke IMADA

**Technical Staff**  
Naoko NAKADA

### 主要論文 / Publications

Imada, M., Takenaka, Y., Tsuge, T., Abe, H.  
Copolymers incorporated with  $\beta$ -substituted acrylate synthesized by organo-catalyzed group-transfer polymerization.  
*Polym. J.* **53**, 989-999 (2021)

Jeepery, I.F., Sudesh, K., Abe, H.  
Miscibility and enzymatic degradability of poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyhexanoate)-based polyester blends by PHB depolymerase and lipase.  
*Polym. Degrad. Stab.* **192**, 109692 (2021)

Goto, T., Abe, H.  
Substituent Effects on Thermal and Mechanical Properties of Resorcinol-Based Semiaromatic Polyesters.  
*Macromol. Chem. Phys.* **223**, 2100355 (2022)



# バイオ高分子研究チーム Biomacromolecules Research Team



## 材料設計に基づいた機能性高分子の生合成技術を確立し、 環境循環型材料としての実用化を目指します

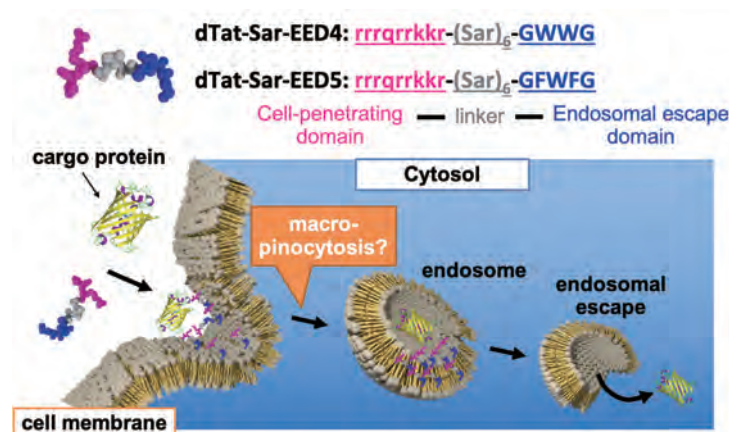
高分子合成酵素(ポリエステル合成酵素)、高分子分解酵素(プロテアーゼ)、およびそれらを含む微生物(光合成細菌)および植物を用いて、バイオマスから構造材料として利用可能なバイオポリマーを効率良く生産するシステムを開発する。目的とするバイオポリマーに適した酵素または微生物を合目的に高性能化することにより、高効率かつ合理的にバイオマスを資源化する反応システムの構築を目指す。対象とするバイオポリマーは、バイオプラスチック素材となるポリヒドロキシアルカン酸(PHA)およびクモ糸のようなポリペプチド/ポリアミドに焦点を絞って研究を遂行する。

### 研究テーマ

- バイオポリマー合成酵素の構造解析・新規バイオポリマーの合成
- 新規バイオポリマーの生産微生物、合成酵素、および分解酵素の探索・開発
- 機能性タンパク質に倣った高性能ポリアミド/ポリペプチドの設計・生合成
- 植物バイオテクノロジーによるバイオポリマー生産および機能化植物の開発

### 研究成果

- クモ糸の物性に寄与する低分子量タンパク質を発見した。
- 植物細胞にマクロピノサイトーシス様の取り込み機構を誘起する合成ペプチドを報告した。
- 植物への噴霧処理により遺伝子導入可能な手法を開発した。



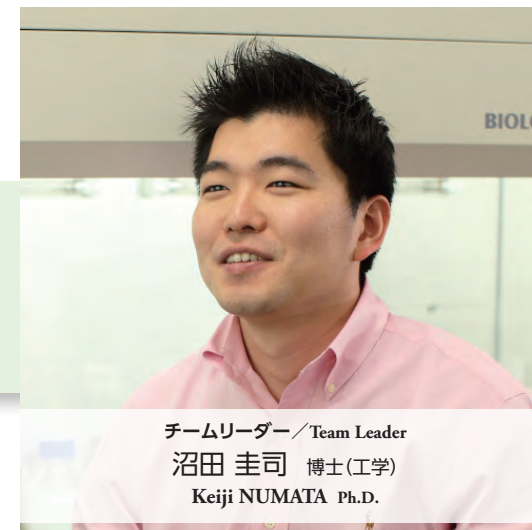
Synthetic peptides: macropinocytosis-inducing peptides help cellular uptake.

## Developing new biopolymers and applying them as biomass-based functional and structural materials

We aim to search for, create and develop new functional enzymes (polymerase and protease) as well as new microorganisms (phototrophic bacteria) to contain developed enzymes based on the relationship between structures and functions of biopolymer synthases. The final goal of our laboratory is to design and develop novel functional enzymes to produce biopolymers such as poly (hydroxyalkanoate) (PHA) and polyamide/polypeptide, which can be used as structural materials.

### Research Subjects

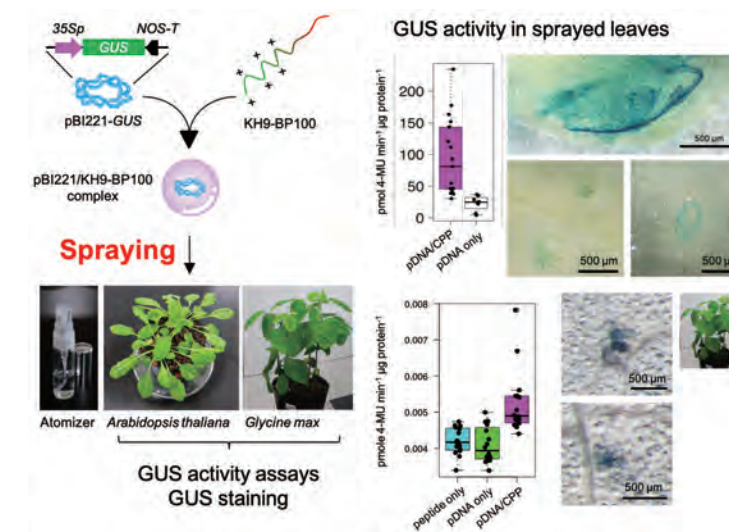
- 3D structures and polymerization mechanisms of biopolymer synthases
- Search and development of microorganisms, polymerases, and depolymerases
- Design and biosynthesis of bio-inspired functional peptides
- Biopolymer production and plant modifications via plant biotechnology



チームリーダー / Team Leader  
沼田 圭司 博士(工学)  
Keiji NUMATA Ph.D.

### Research Results

- Finding some low-molecular weight proteins contributing to the spider silk's mechanical properties.
- Developing synthetic fusion peptides inducing macropinocytosis-like cellular uptake in plant cells.
- Developing gene expression and silencing via spray delivery of nucleic acid/peptide complexes into plant nuclei and chloroplasts.



Spraying method: biomolecule delivery system into plant cells



### 2021年度メンバー / FY2021 Members

**Team Leader**  
Keiji NUMATA

**Research Scientist**  
Ali Andres Defrance MALAY  
Masaki ODAHARA

**Special Postdoctoral Researcher**  
Nur Alia OKTAVIANI

**Postdoctoral Researcher**  
Chonprakun THAGUN  
Joan GIMENEZ DEJOZ  
Takaaki MIYAMOTO  
Keiko MIDORIKAWA  
Shamitha Rao MOREY  
Simon Sau Yin LAW  
Geoffrey LIOU  
Hamish Cameron CRAIG  
Jianming CHEN  
Pisaneer SRISAWAT  
Most Tanziman ARA

**Senior Visiting Scientist**  
Taku DEMURA  
Takamasa SAKAI  
Yutaka KODAMA

**Visiting Scientist**  
Takashi OSANAI  
Misato OHTANI  
Kazuharu ARAKAWA  
Kosuke TSUCHIYA  
Toshiki SAWADA  
Hiroshi SATO  
Hirotaka UJI  
Daichi IDA

**Technical Staff**  
Yoko MOTODA  
Yoko HORII  
Ayaka TATEISHI

**Student Trainee**  
Taichi KURITA  
Yuki ITO  
Yuki SHIMATANI  
Naoya ABE  
Shota SAKAMOTO  
Takato MATSUI  
Takuma KAWAGUCHI

**Part-time Worker**  
Maai MORI  
Mami GOTO  
Aili AILIZATI

**Assistant**  
Mizuki TOMIZAWA  
Tomomi INOUE

### 主要論文 / Publications

Kono, N. *et al.*  
Multicomponent nature underlies the extraordinary mechanical properties of spider dragline silk.  
*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **118**, e2107065118 (2021)

Miyamoto, T. *et al.*  
Synthetic peptide-guided protein delivery in plants via a distinct endocytic route.  
*JACS Au* **2**, 223-233 (2022)

Thagun, C. *et al.*  
Non-transgenic Gene Modulation via Spray Delivery of Nucleic Acid/Peptide Complexes into Plant Nuclei and Chloroplasts.  
*ACS Nano* **16**, 3506-3521 (2022)

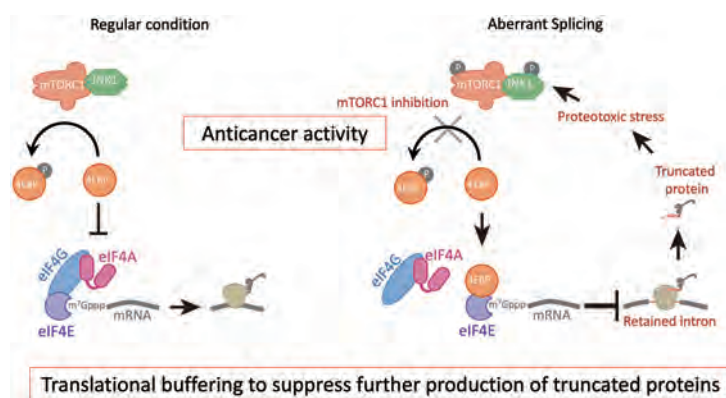


## ケミカルバイオロジーを用いて 環境資源に関する諸問題を解決する方法論を開拓します

ケミカルバイオロジーのアプローチにより、様々な生命現象を理解し、それを人為的に制御するためには、ユニークな活性を持つ新たな小分子リガンドの開発が必須である。そこで当グループは、化合物ライブラリーから環境資源科学の進展に貢献可能な新しい分子リガンドの発見を目指す。具体的には、動植物・微生物細胞を用いた表現型スクリーニング系、あるいは代謝調節やエピゲノム等を標的とした *in vitro* スクリーニング系を構築し、探索研究を行う。さらにハイスループットスクリーニング (HTS) の高度化を目指した基盤研究を行う。これらのケミカルバイオロジー研究を通じて、環境資源科学研究の新しい方法論を開拓することを研究目標としている。

### 研究成果

- スプライシング異常によって生ずるイントロンを含むタンパク質に応答して翻訳全体を抑制する新たなフィードバック制御機構を発見した。
- 鉄をキレートする構造的に類似した2つのシデロフォアを生産する *Acremonium persicinum* MF-347833の生合成遺伝子を解析したところ、これらのシデロフォアが一方は細胞内の鉄貯蔵として働き、他方は競争する真菌を殺傷して鉄を奪い取るものとして機能することが判明した。
- スプライシング調節薬であるスプライソスタチンAは、細胞においてスプライシング因子U1 snRNPの利用可能な量を減少させ、mRNAや非コードRNAの切断とポリアダニル化を誘発することで抗がん活性を示すことを明らかにした。



Upon splicing errors, some of mRNAs with retained introns are translated into aberrant truncated proteins that induce proteotoxic stress, which eventually inhibit global translation via inhibition of mTORC1.

## Exploiting methodologies to resolve environmental and resource-related problems using chemical biology

Identification of novel small molecular ligands is essential to understand diverse biological phenomena and to control the biological systems by chemical methods. This project focuses on the development of useful molecular ligands that are expected to contribute to an advance in environmental and resource sciences by employing chemical libraries that consist of microbial metabolites and/or synthetic compounds. In particular, we search into novel active compounds by constructing a variety of phenotypic screening systems using genetically modified animal, plant and yeast cells, and *in vitro* screening systems using various target proteins that include enzymes for metabolism and epigenetics. In addition, we construct new platforms for developing high throughput screening systems. Our goal is to identify and provide unique molecular ligands that are useful for chemical biology research that aims to exploit new areas of environmental and resource sciences.

### Research Subjects

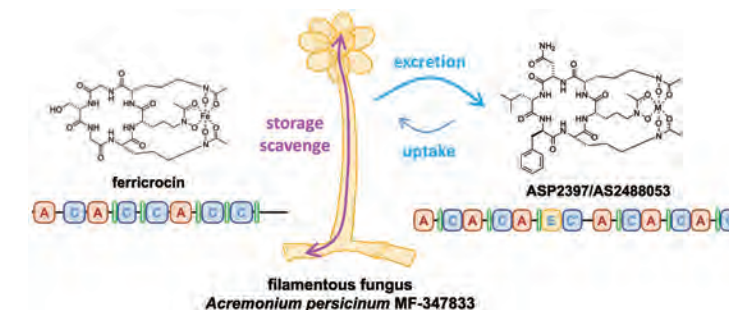
- Development of screening systems for bioactive compounds that target protein-protein interactions
- Development of comprehensive methodologies for target identification of bioactive compounds
- Chemical regulation of epigenetics by controlling protein methylation, acetylation, and acylation
- Chemical regulation of metabolism for effective bioenergy production



グループディレクター / Group Director  
吉田 稔 農学博士  
Minoru YOSHIDA D.Agr.

### Research Results

- We discovered a novel cellular feedback regulation that suppresses global translation in response to aberrant proteins containing intron-derived sequences generated by splicing errors.
- Analysis of two related siderophore synthetic gene clusters in *Acremonium persicinum* MF-347833 revealed that one acts as an intracellular iron storage and the other kills competitor fungi to deprive iron.
- We showed that spliceostatin A causes premature cleavage and polyadenylation in mRNA and noncoding RNA by reducing the availability of a splicing factor U1 snRNP in cells, thereby inducing anticancer activity.



Differential roles of two structurally related siderophores in a fungus *Acremonium persicinum*, which are synthesized by two evolutionarily distinct non-ribosomal peptide synthetase (NRPS) gene clusters.



### 2021年度メンバー / FY2021 Members

**Group Director**  
Minoru YOSHIDA

**Senior Research Scientist**  
Akihisa MATSUYAMA  
Ken MATSUMOTO  
Feng LING  
Yoko YASHIRODA

**Senior Scientist**  
Kazuki SASAKI  
Norio KUDO  
Takashi ITO

**Research Scientist**  
Tilman SCHNEIDER-POETSCH

**Postdoctoral Researcher**  
Jagat CHHIPHI SHRESTHA

**Technical Staff**  
Rumi KUOKAWA  
Mayumi ARATA  
Atsushi HASHIMOTO  
Megumi TAKASE

**Junior Research Associate**  
Fereshteh AZADEH

**Visiting Scientist**  
Tomoshige HIRATSUKA

**Visiting Researcher**  
Kazumi FUKATSU  
Nurmila Sari

**Student Trainee**  
Takumi TAKAHASHI  
Wenjuan ZHU  
Karam SAGHIR  
Qing CAI  
Huanlin LI  
Mio KIKUTA  
Saaya SEKINE

**Assistant**  
Mari AOKI

### 主要論文 / Publications

Chhipi-Shrestha, J. K. *et al.*  
Splicing modulators elicit global translational repression by condensate-prone proteins translated from introns.  
*Cell Chem. Biol.* **29**, 259-275 (2022)

Asai, Y. *et al.*  
Differential biosynthesis and roles of two ferrichrome-type siderophores, ASP2397/AS2488053 and ferricrocin, in *Acremonium persicinum*.  
*ACS Chem. Biol.* **17**, 207-216 (2022)

Yoshimoto, R. *et al.*  
Spliceostatin A interaction with SF3B1 limits U1 snRNP availability and causes premature cleavage and polyadenylation.  
*Cell Chem. Biol.* **28**, 1356-1365 (2021)



### ケミカルバイオロジーの新技术を開発し、 複雑な生物系の謎解きを目指します

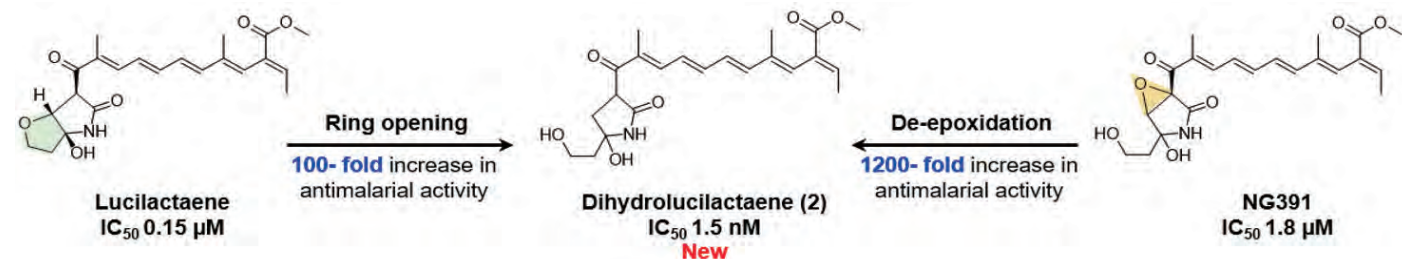
化学を出発点として生命現象の解明を目指す「ケミカルバイオロジー」研究を推進するためには、ケミカルライブラリーを整備し、それを活用するためのプラットフォームを構築することが重要である。当グループは、微生物、植物の代謝産物に着目して天然化合物を収集・合成すると共に、その化学情報および生物情報を集録したデータベースを構築する。そして、天然化合物ライブラリーから新しい生理活性物質を探索すると共に、それらの標的タンパク質同定、作用機作解析を行う。更に、タンパク質および天然化合物の構造解析などの研究基盤を整備し、ケミカルバイオロジーと環境資源科学に関連する基礎研究を遂行する。

#### 研究成果

- 二次代謝制御化合物NPD938で処理した糸状菌から、強力な抗マラリア活性を示す新規化合物dihydrolucilactaeneを発見した。
- IndoluidinがDHODHを標的とし、抗腫瘍効果を示すことを明らかにした。
- 新規アブシジン酸誘導体をもちいて、乾燥耐性につながる、気孔開閉、及び、転写の適切な調節機構を明らかにした。

#### 研究テーマ

- 天然化合物バンク“NPDepo”データベースの拡充
- 遺伝子工学的・合成化学的技術を駆使した化合物ライブラリーの拡充
- 生理活性小分子の探索および標的の同定を可能にする新たな解析技術の開発



Dihydrolucilactaene is a potent antimalarial compound.

### Developing new techniques for chemical biology and elucidating mysteries of complex biological systems

In order to promote research in chemical biology that aims to elucidate biological phenomena using chemical compounds as starting materials, it is important to establish a platform for chemical biology. Our group constructs chemical libraries through the genetic engineering of microorganisms and organic synthesis, as well as databases that describe the chemical and biological information of the libraries. We explore useful bioactive compounds in the chemical library, identify molecular targets of bioactive compounds, and elucidate mechanisms behind the actions of active compounds as well. We continue to maintain this infrastructure for advanced studies of chemical biology and sustainable resource science.

#### Research Subjects

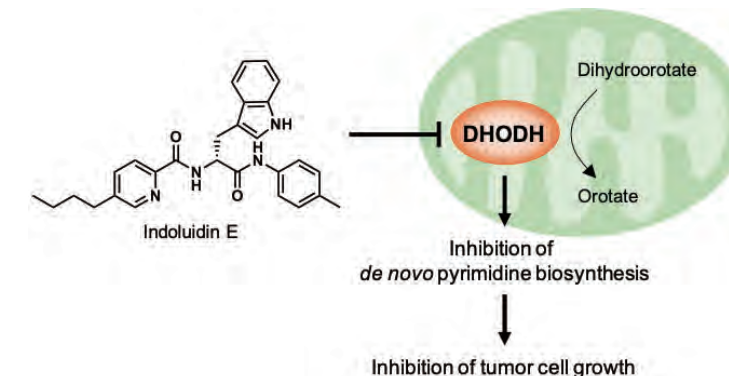
- Expansion of the database of the chemical bank, “Natural Products Depository (NPDepo)”
- Expansion of the chemical library using genetic engineering and synthetic chemistry
- Exploration of bioactive small molecules and development of new analytical techniques for target identification



グループディレクター / Group Director  
長田 裕之 農学博士  
Hiroyuki OSADA D.Agr.

#### Research Results

- We found a new potent antimalarial compound dihydrolucilactaene from a filamentous fungus treated with a secondary metabolism controlling compound NPD938.
- We demonstrated that indoluidin targets DHODH, thereby inhibiting tumor growth.
- Using new abscisic acid derivatives, we revealed adequate regulation of stomatal, transcriptional, and developmental responses to conquer drought.



Indoluidin is a novel DHODH inhibitor.



#### 2021年度メンバー / FY2021 Members

**Group Director**  
Hiroyuki OSADA

**Senior Research Scientist**  
Makoto MUROI  
Takayuki MOTOYAMA  
Yasumitsu KONDOH  
Makoto KAWATANI

**Research Scientist**  
Yushi FUTAMURA  
Choong Soo YUN

**Postdoctoral Researcher**  
Julius Adam Velasco LOPEZ  
Xiaoying SUN  
Hiromasa YOSHIOKA

**Technical Staff**  
Kaori HONDA  
Akiko OKANO  
Harumi AONO  
Emiko SANADA  
Motoko UCHIDA  
Rachael A. USON-LOPEZ  
Naoko OGAWA

**International Program Associate**  
Fauze Bin MAHMUD

**Student Trainee**  
Hiroyuki UNO

**Research Consultant**  
Takeshi SHIMIZU  
Sayoko HIRANUMA  
Yasuhiro HORI

**Part-time Worker**  
Keiko WATANABE  
Mayu KAWASAKI  
Yoko WAKAMURA  
Yuri NUNAMI  
Yuko TERAMAE

#### 主要論文 / Publications

Abdelhakim, A. I. *et al.*  
Dihydrolucilactaene, a potent antimalarial compound from *Fusarium* sp. RK97-94.  
*J. Nat. Prod.* **85**, 63-69 (2022)

Kawatani, M. *et al.*  
Identification of dihydroorotate dehydrogenase inhibitors-indoluidins-that inhibit cancer cell growth.  
*ACS Chem. Biol.* **16**, 2570-2580 (2021)

Yoshida, K. *et al.*  
New abscisic acid derivatives revealed adequate regulation of stomatal, transcriptional, and developmental responses to conquer drought.  
*ACS Chem. Biol.* **16**, 1566-1575 (2021)



# 分子リガンド標的研究チーム Molecular Ligand Target Research Team

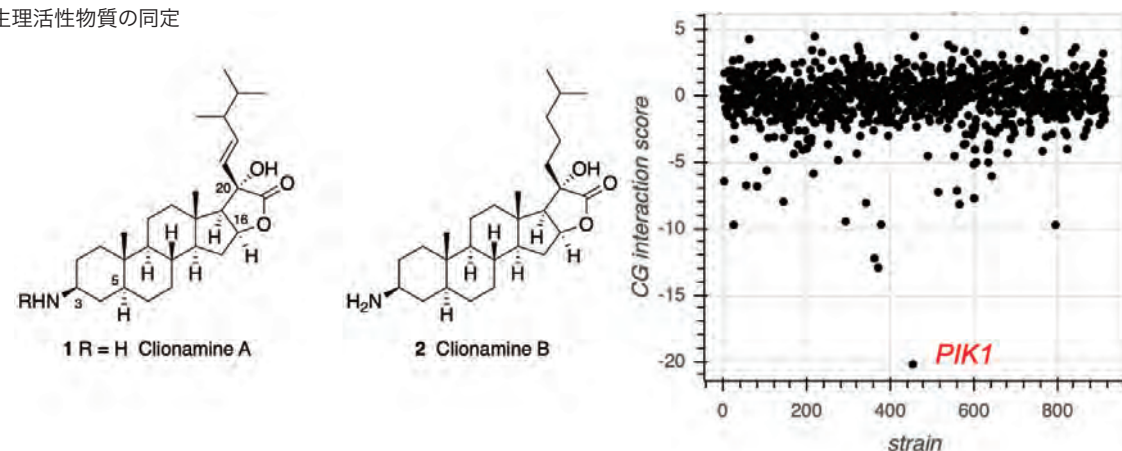


## 化学遺伝学的アプローチにより 化合物の標的分子や細胞内作用機序を明らかにします

ユニークな生理活性を示す分子リガンドには、生体内に必ず特異的な標的分子が存在する。標的分子の決定は、分子リガンドの作用機構解明に必須であり、創薬研究の要ともなっている。しかし、分子リガンドと標的分子との相互作用は一様でないため、これまで標的分子の決定はきわめて困難であった。当チームは、分裂酵母全遺伝子ORF発現株ライブラリーや出芽酵母遺伝子破壊株ライブラリーを用いた遺伝学的相互作用の検出法をもとにした新しい相互作用検出技術の開発を行う。これを用いて生理活性を引き出す原因となる標的分子を速やかにかつ正確に決定することを目指す。

### 研究テーマ

- 分子リガンドとその標的分子間の化学遺伝学的相互作用の網羅的解析
- 生理活性を有する化合物の作用機序の検証
- 必須遺伝子を標的とする生理活性物質の同定



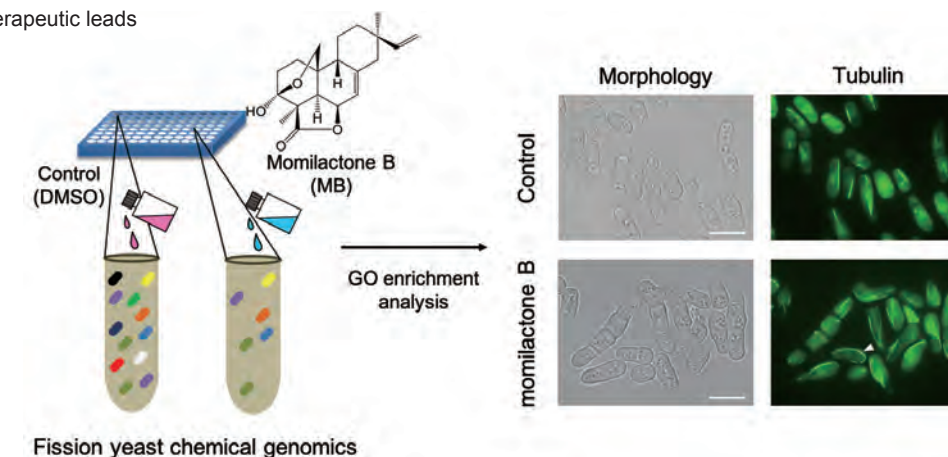
Target identification of clonamines using a yeast chemical genomics approach

## Exploring target molecules and mode-of-action of bioactive compounds through global analysis of chemical genetic interactions

Bioactive molecular ligands with unique physiological effects must have specific cellular targets. Target identification is critical for elucidating the mechanism of action of molecular ligands and for drug discovery. However, drug target identification has been extremely difficult, because the interactions between molecular ligands and their targets are not uniform. Our team aims to develop innovative techniques for target identification based on the global analysis of yeast chemical-genetic and genetic interactions, leading to quick and accurate elucidation of ligand-target interactions.

### Research Subjects

- Global analysis of chemical genetic interactions between molecular ligands and their target molecules
- Validating the mode of action of bioactive compounds
- Identifying bioactive chemical tools and therapeutic leads that target essential gene pathways



Mode of action analysis of momilactone B using the fission yeast chemical genomics analysis



### Research Results

- We investigated the mechanism underlying the antifungal activity of momilactone B using the fission yeast chemical genomics analysis.
- We found that clonamines activate autophagy and inhibit *Mycobacterium tuberculosis* survival in macrophages and a yeast chemical genomics approach identified Pik1 as a target protein.
- We established a machine learning model to provide a comprehensive essentiality prediction for *Candida albicans* and generated the *Candida* chemical genomics pipeline.



### 2021年度メンバー / FY2021 Members

**Team Leader**  
Charles M. BOONE

**Deputy Team Leader**  
Yoko YASHIRODA

**Research Scientist**  
Lien Thi Kim PHAM

**Visiting Scientist**  
Matej USAJ

**Technical Staff**  
Yumi KAWAMURA  
Mami YOSHIMURA  
Hiromi KIMURA

**Assistant**  
Junko NODA

### 主要論文 / Publications

Fu, C. *et al.*  
Leveraging machine learning essentiality predictions and chemogenomic interactions to identify antifungal targets.  
*Nat. Commun.* **12**, 6497 (2021)

Persaud, R. *et al.*  
Clonamines stimulate autophagy, inhibit *Mycobacterium tuberculosis* survival in macrophages, and target Pik1.  
*Cell Chem. Biol.* **29**, 870-882 (2022)

Tomita, K. *et al.*  
Genome-wide screening of genes associated with momilactone B sensitivity in the fission yeast *Schizosaccharomyces pombe*.  
*G3 (Bethesda)* **11**, jkab156 (2021)



### 植物の生理機能を人工分子で制御します

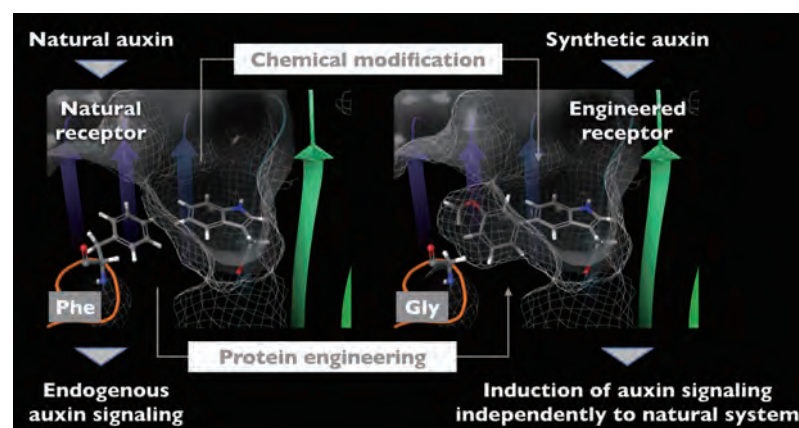
食糧生産量の増加は、社会を持続させる上で喫緊の課題であるが、気候変動など様々な要因がその妨げとなっている。我々の研究チームは、この課題の解決に化学と生物学の両面から挑んでいる。論理的な分子設計や化合物ライブラリーからの探索により、植物の生理機能を制御する新たな分子を創生する。このような分子を用いて、安定的な食糧生産の鍵となる遺伝子を解明し、食糧生産の様々な場面で最適な植物の成長制御法を提供する。こうした分野横断型の研究を進めることで、既存の手法では見つからなかった地球規模の課題に対する解決の糸口を探るとともに、新たな研究分野の開拓を目指している。

#### 研究成果

- 植物の細胞内器官を染色する蛍光色素を開発した。
- 葉のミトコンドリアの品質管理にオートファジーが関わることを明らかにした。

#### 研究テーマ

- 植物ホルモンシグナルの精密制御
- 植物の発生を制御する新手法の開発
- ケミカルバイオロジーにおける新技術の開発



Bump-and-hole auxin-receptor pair

### Regulation of plant physiology with synthetic molecules

Although increasing global food supply is the critical issue for sustainable society, crop yields are growing too slowly to meet the expected food demand. We are rather facing many problems such as climate change, which will make it challenging to produce enough food. Our team aims at solving these issues by chemical biology approach. We search key genes for stable food production through forward and reverse chemical genetics. The compounds obtained from chemical screening will be structurally optimized through chemical synthesis and applied to regulate physiological functions of plants. Our goal is to go beyond the limitation of current plant science and agriculture by combining synthetic chemistry and plant biology, and to explore new field of sustainable resource science.

#### Research Subjects

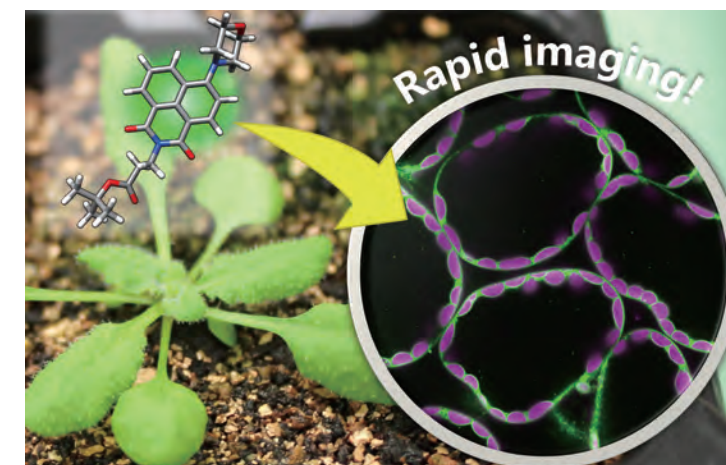
- Precise control of plant hormone signaling
- New methodology for regulating plant reproduction
- Development of new technology in chemical biology



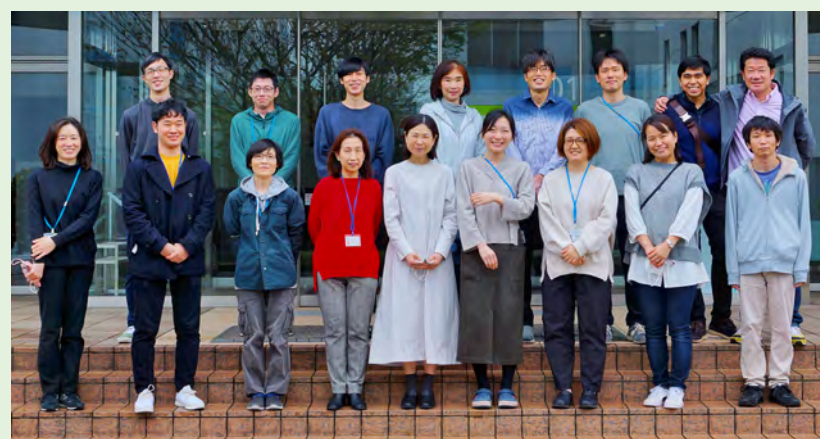
チームリーダー / Team Leader  
萩原 伸也 Ph.D.  
Shinya HAGIHARA Ph.D.

#### Research Results

- We developed fluorescent dyes that rapidly visualize subcellular compartments in plants.
- We found that autophagy contributes to the quality control of leaf mitochondria.



Rapid imaging of subcellular compartments with 1,8-Naphthalimide dyes



#### 2021年度メンバー / FY2021 Members

**Team Leader**  
Shinya HAGIHARA

**Senior Scientist**  
Masanori IZUMI

**Research Scientist**  
Shuhei KUSANO

**Special Postdoctoral Researcher**  
Kotaro NISHIYAMA

**Postdoctoral Researcher**  
Jekson ROBERTLEE

**Visiting Researcher**  
Sakuya NAKAMURA  
Yuma SHISAKA  
Yutaro SHIMIZU

**Technical Staff**  
Yo KIKUCHI  
Izumi FUKUHARA  
Izumi KONO

**Part-time Worker**  
Emi SONE  
Mio TOKUDA  
Yumiko OHTSUKA

#### 主要論文 / Publications

Kusano, S., Nakamura, S., Izumi, M., Hagihara, S.  
Development of 1,8-Naphthalimide dyes for a rapid imaging of subcellular compartments in plants.  
*Chem. Commun.* **58**, 1685-1688 (2021)

Nakamura, S. *et al.*  
Autophagy contributes to the quality control of leaf mitochondria.  
*Plant Cell. Physiol.* **62**, 229-247 (2021)



## メタボロミクスを支える ソフトウェアとデータベースを開発します

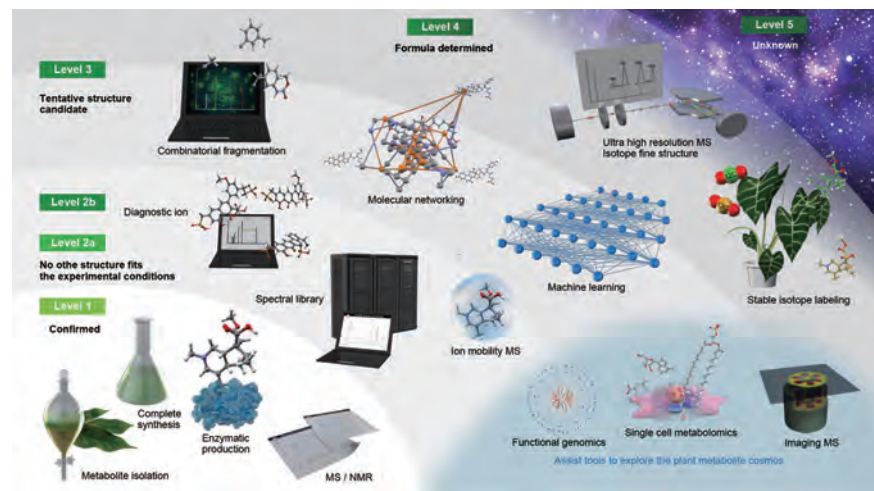
当チームではメタボロームの定量データ解析、ネットワーク解析、シミュレーションに必要な基盤ソフトウェアの開発をおこなっている。また、代謝産物の同定に役立つデータベースを構築している。開発したソフトウェアは研究協力相手が集積したメタボローム、トランスクリプトームデータに応用し、生物のシステム的理解を実現する。

### 研究テーマ

- メタボローム情報解析
- メタボローム解析用のソフトウェア開発
- メタボロームデータベースの統合

### 研究成果

- 質量分析計による植物メタボロームデータおよび詳細で構造化されたメタデータを格納する「理研植物メタボロームメタデータベース」を開発した。
- 23植物科にわたる農産155食品のノンターゲット脂質プロファイリングを行った。
- 天然物メタボロミクスの手法と成果を概括した。



Roadmap to investigate the diversity of phytochemicals (DOI: 10.1039/D1NP00014D)

## Developing software platforms and databases for metabolomics research

Our team develops software platforms necessary for metabolomic analyses, network analyses and computer simulations. We also design databases for more efficient identification of metabolites. Our developments will be applied to integrated analysis of metabolomic and transcriptomic data from collaborating teams to enable systematic understanding of life.

### Research Subjects

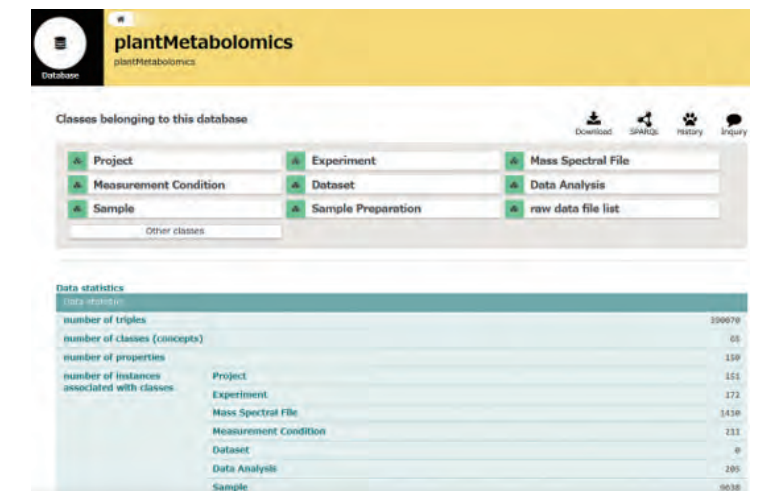
- Analysis and interpretation of metabolomic data
- Software development for metabolome analysis and simulations
- Integration of metabolic databases



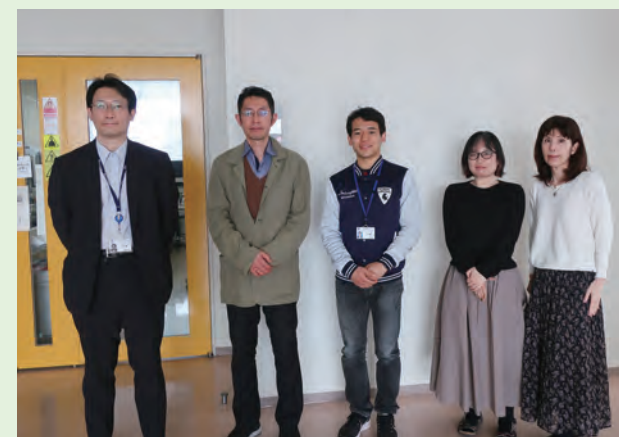
チームリーダー / Team Leader  
有田 正規 博士(理学)  
Masanori ARITA D.Sci.

### Research Results

- We developed the RIKEN Plant Metabolome Metadatabase (RIKEN PMM), storing mass spectrometry-based profiling data with their structured experimental metadata.
- We performed untargeted lipid profiling for 155 agricultural food products from 23 plant families.
- We surveyed technologies and achievements of phytochemical metabolomics.



RIKEN PMM view of genotype-dependent metabolome data in *Arabidopsis*



### 2021年度メンバー / FY2021 Members

**Team Leader**  
Masanori ARITA

**Research Scientist**  
Atsushi FUKUSHIMA

**Visiting Scientist**  
Hiroshi TSUGAWA

### 主要論文 / Publications

Matsuzawa, Y. *et al.*  
Food lipidomics for 155 agricultural plant products.  
*J. Agric. Food Chem.* **69**, 8981-8990 (2021)

Fukushima, A. *et al.*  
Development of RIKEN Plant Metabolome MetaDatabase.  
*Plant Cell Physiol.* **63**, 433-440 (2022)

Tsugawa, H., Rai, A., Saito, K., Nakabayashi, R.  
Metabolomics and complementary techniques to investigate the plant phytochemical cosmos.  
*Nat. Prod. Rep.* **38**, 1729-1759 (2021)



### 機器分析による化学物質の構造解析に必要な 基盤整備と技術開発を行います

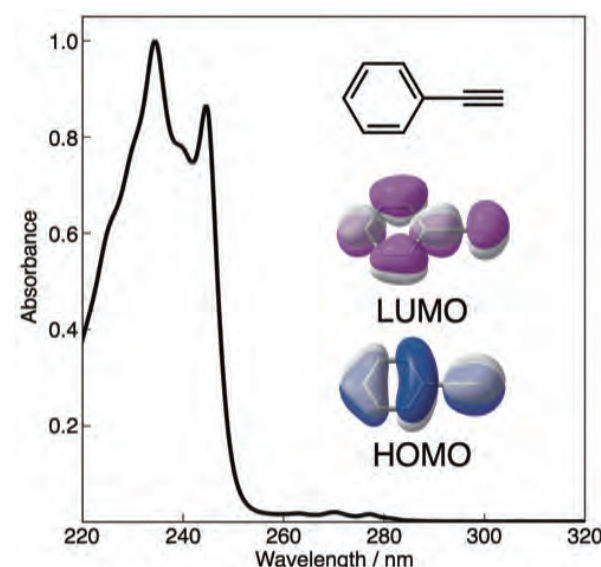
当ユニットでは、構造決定に必要な核磁気共鳴(NMR)や質量分析(MS)に関する新しい手法と技術開発を行い、ケミカルバイオロジー、メタボロミクス研究、あるいは様々な有機合成化学の研究などで発見あるいは創製される新規化合物の同定、構造解析へ応用する。有機化合物の構造解析において重要なNMR、MSおよび円二色性分散(CD)などの分析装置を共同利用機器として維持管理・運営を行い、オープンアクセス装置の利用講習、依頼測定、依頼解析、技術指導など様々な研究支援を全理研に対して行っている。さらに機器分析に有機合成化学的手法を交えて、有機化合物の同定、構造決定に必要な方法論を開発しその技術を高め、構造解析に関する様々な応用研究を所内外の共同研究として遂行している。

#### 研究テーマ

- 核磁気共鳴および質量分析に関する新しい手法と技術開発
- 機器分析と有機合成化学による有機化合物の同定と構造決定
- 核磁気共鳴、質量分析、各種分光法と量子化学計算による研究支援と共同研究
- 構造解析と生物活性評価を目的とした生物活性天然物の合成研究

#### 研究成果

- マイクロ波誘起スルホキシド光酸化反応の機構を分光学・計算化学的手法を用いて解析した。
- 久慈産琥珀由来のメラニン産生抑制活性ノルジテルペノイドを全合成し、その絶対構造を決定した。
- GC-EAD及びGC/MSによる同定のための標品や野外試験用に蛾類の4種の性フェロモン構成成分の立体選択的合成を行った。



Spectroscopic and computational analysis of the microwave-assisted photooxidation

### Developing technologies and platforms for structure characterization by NMR and MS analyses

We develop new methods and technologies of NMR and MS analyses for structural elucidation and characterization of novel organic compounds that are found or synthesized in chemistry and related scientific fields such as chemical biology, metabolomics research, and several organic synthetic studies. We provide diverse research support activity for characterization of organic molecules through maintenance and operation of MS, NMR, and CD facilities for all RIKEN researchers. Our research supporting activities include training on open access machines, technical assistance, data acquisition, and spectral data analysis and interpretation. We collaborate with many research groups, and continue to improve our capability and methodology for organic molecular characterization and structural determination by spectroscopic analysis together with organic synthesis.

#### Research Subjects

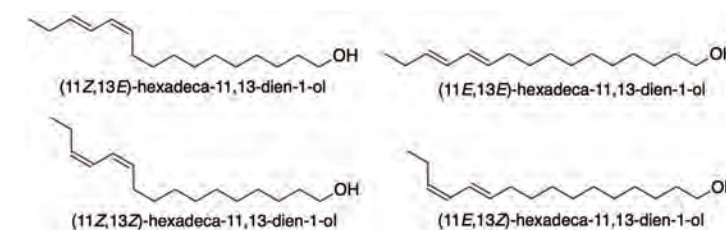
- Development of new methods and technologies for NMR and MS analyses
- Organic molecular characterization and structural determination by spectroscopic analysis and organic synthesis
- Research supporting activity and collaborative research with NMR, mass spectrometry, other spectroscopic methods and quantum chemical calculations
- Synthesis of bioactive natural products in aid of the structural and biological activity studies



ユニットリーダー / Unit Leader  
越野 広雪 農学博士  
Hiroyuki KOSHINO D.Agr.

#### Research Results

- We analyzed spectroscopically and computationally the microwave-assisted photooxidation of sulfoxides.
- We determined the absolute configuration of a novel norditerpenoid inhibitor of melanin production isolated from Kuji amber by the total synthesis.
- We synthesized four geometrical isomers stereoselectively for identification of sex pheromone components of moths by GC-EAD and GC/MS analysis and to use in field trap tests.



In collaboration with Tottori University

Structures of four geometrical isomers of 11,13-hexadecadien-1-ol synthesized for identification of sex pheromone components of moths



#### 2021年度メンバー / FY2021 Members

<b>Unit Leader</b> Hiroyuki KOSHINO	<b>Technical Scientist</b> Toshihiko NOGAWA
<b>Senior Research Scientist</b> Shun-ya TAKAHASHI Takemichi NAKAMURA Atsuya MURANAKA	<b>Technical Staff</b> Eiyu IMAI
<b>Senior Technical Scientist</b> Takashi NAKAMURA	<b>Part-time Worker</b> Xingmei OUYANG

#### 主要論文 / Publications

Matsukawa, Y. *et al.*  
Microwave-assisted photooxidation of sulfoxides.  
**Sci. Rep.** **11**, 20505 (2021)

Ezawa, T. *et al.*  
Dynamic asymmetric diastereoconvergent (3+2) cycloadditions with isomerizable nitrones and  $\alpha$ -keto ester enolates.  
*J. Am. Chem. Soc.* **143**, 9094-9104 (2021)

Sakai, K. *et al.*  
6,9-Dihydroxytetrangulol, a novel angucyclinone antibiotic accumulated in *kqO* gene disruption in the biosynthesis of kinanthraquinone.  
*J. Antibiot.* **74**, 593-595 (2021)



# 生命分子解析ユニット

## Biomolecular Characterization Unit



### タンパク質の構造を調べて、 生命現象の謎にせまります

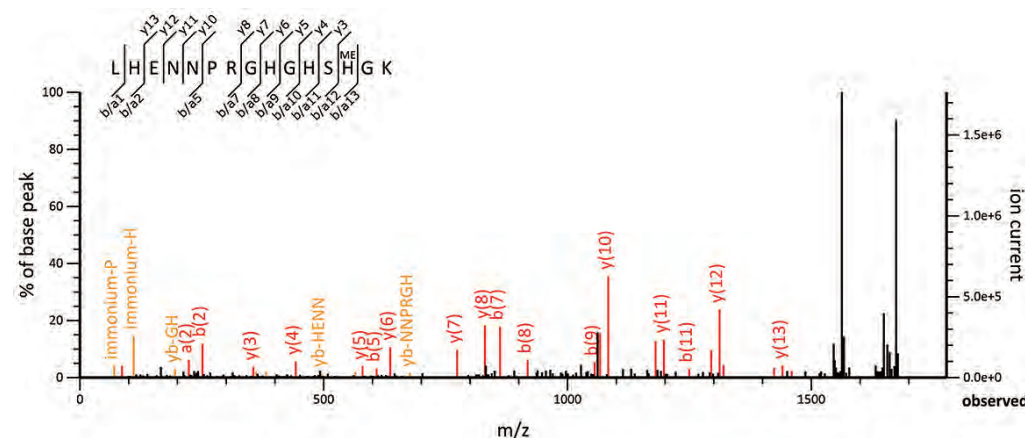
当ユニットは、生命現象の解明に向け、生体成分構造解析法の開発や構造解析の応用研究を行っている。生体成分の中でも特にタンパク質は生命現象の源であり、さまざまな生物活性がある。そのタンパク質の構造を詳細に調べることで、活性と遺伝子との対応、生物学的活性のメカニズムや活性の制御機構を解明する。また、装置ならびに設備の設置や管理、解析方法に関する情報の整備をすることで研究支援を行っている。

#### 研究テーマ

- 生体分子の翻訳後修飾を含めた詳細な構造解析
- 生体分子の定量的解析法の開発
- RNAの質量分析

#### 研究成果

- ヒトのプロテオゲノミクス解析によりHippo-YAP/TAZシグナルエフェクター *SCRIB* のオーバーラップ遺伝子がマイクロタンパク質へと翻訳されていることを発見した。
- メチル化酵素METTL9は、タンパク質のヒスチジン残基を修飾することを明らかにした。
- STINGと共沈するタンパク質のプロテオーム解析を行い、COP-I複合体がSTINGのERへの輸送に関与していることを示した。



MALDI TOF-TOF mass spectrum of S100A9-derived peptides from WT and Mettl9 KO mouse neutrophils. As a result of comparison between WT and Mettl9 KO mouse neutrophils, we found that His109 of S100-A9 is methylated with METTL9.

### To resolve the mystery of biological phenomena, we examine the protein structure

Our unit provides high quality structural characterization methods to the field of biological science, aiming to further understand the mechanism and action of biological molecules. We manage specialized and technical instruments including protein chemical analyses, mass spectrometry. Our challenge to research, develop and fine-tune novel characterization methods for biological molecules, is an endless yet rewarding process.

#### Research Subjects

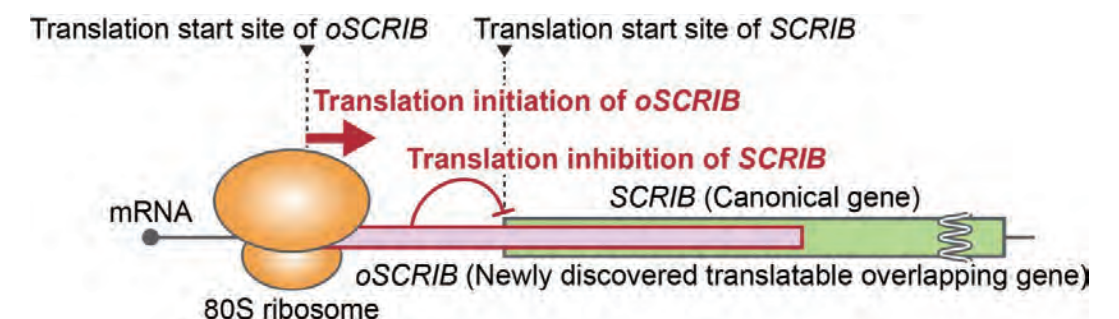
- Development and application of analytical methods for structural details on biological molecules
- Development of quantitative analysis of biomolecules
- Identification and characterization of RNA by mass spectrometry



ユニットリーダー / Unit Leader  
堂前 直 博士(学術)  
Naoshi DOHMAE Ph.D.

#### Research Results

- We discovered a microprotein-coding overlapping gene of Hippo-YAP/TAZ signaling effector *SCRIB* by human proteogenomic analysis.
- We found that methylase enzyme the methylase METTL9 modifies histidine residues of proteins.
- We performed proteome analysis of co-precipitates with STING and showed that the COP-I complex is involved in the transport of STING to the ER.



Translational repression of a canonical gene *SCRIB* by a newly discovered translatable overlapping gene *oSCRIB*. Our study revealed that the translation initiation of *oSCRIB* results in the translational inhibition of the downstream gene *SCRIB*, which will contribute to non-excessive expression of *SCRIB* as a Hippo-YAP/TAZ signaling effector gene in human cells.



#### 2021年度メンバー / FY2021 Members

<b>Unit Leader</b> Naoshi DOHMAE	<b>Postdoctoral Researcher</b> Yuta NOMURA
<b>Senior Research Scientist</b> Hiroshi NAKAYAMA	<b>Technical Staff</b> Masami KOIKE Hiroko TSUCHIDA
<b>Senior Technical Scientist</b> Takehiro SUZUKI Kowashi WATANABE	
<b>Technical Scientist</b> Miwako ASANUMA	

#### 主要論文 / Publications

- Nomura, Y., Dohmae, N.  
Discovery of a small protein-encoding cis-regulatory overlapping gene of the tumor suppressor gene Scribble in humans.  
*Commun. Biol.* **4**, 1098 (2021)
- Davydova, E. *et al.*  
The methyltransferase METTL9 mediates pervasive 1-methylhistidine modification in mammalian proteomes.  
*Nat. Commun.* **12**, 891. (2021)
- Mukai, K. *et al.*  
Homeostatic regulation of STING by retrograde membrane traffic to the ER.  
*Nat. Commun.* **12**, 61. (2021)



# 質量分析・顕微鏡解析ユニット Mass Spectrometry and Microscopy Unit



## 植物科学研究のための質量分析および顕微鏡解析の技術基盤を提供します

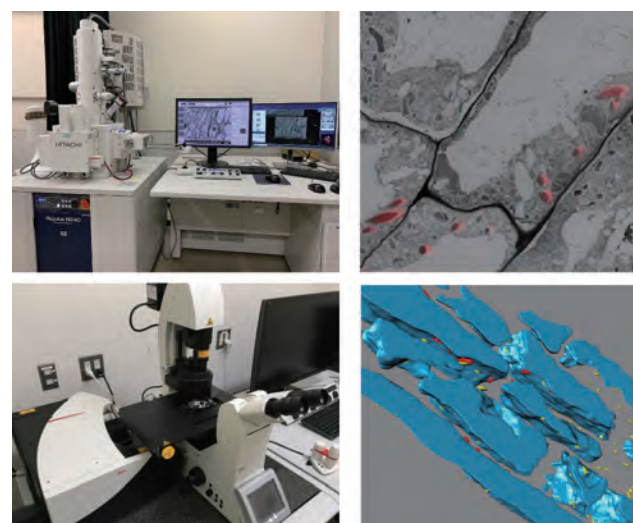
質量分析と顕微鏡解析は環境資源科学研究のコアである植物科学の基盤解析技術である。当ユニットでは、植物メタボロームおよびホルモノームの解析のための質量分析ならびに植物細胞の微細構造解析のための顕微鏡解析の技術基盤開発と実際分析を担当している。

### 研究テーマ

- 質量分析計による植物メタボローム解析
- 質量分析計による植物ホルモン解析
- 植物組織および細胞の顕微鏡解析

### 研究成果

- トマトのメタボロームデータから収量関連形質を予測するモデルを機械学習により構築し、マーカー代謝産物候補を同定した。
- 野生イネの、地下茎を介した情報のやりとりによる不均一窒素栄養環境に対する成長調節のしくみと、そのしくみへの植物ホルモン作用の関わりを明らかにした。
- 光学顕微鏡と電子顕微鏡で捉える光電子相関顕微鏡システムを改良するとともに、連続切片自動撮像システムを用いた三次元解析との組合せた新たな解析技術開発を行なった。



CLEM & array tomography system and confocal microscope, CLEM image and 3D image

## Providing mass spectrometric and microscopic platforms for plant science

Mass spectrometric and microscopic analyses are fundamental analytical technology in plant science and sustainable resource science. Our unit develops and executes the analyses based on mass spectrometry for the study of plant metabolome and hormone and on microscopy for the ultrastructural observation of the plant cells.

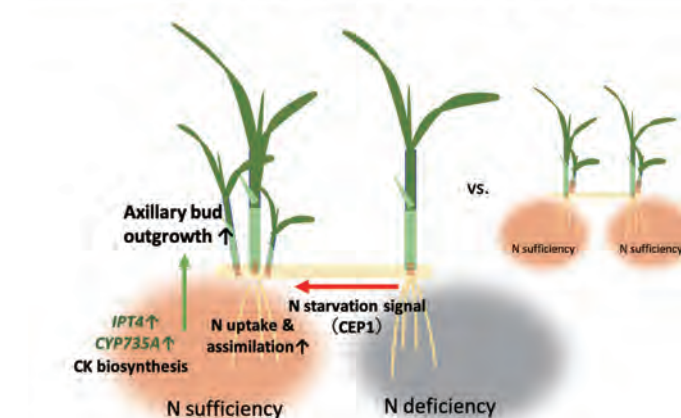
### Research Subjects

- Plant metabolomic analyses by mass spectrometry
- Plant hormone analyses by mass spectrometry
- Microscopic analyses of plant tissues and cells

### Research Results

- By machine learning, we constructed a model for predicting yield-related traits of tomato from metabolome data and identified a candidate marker metabolite.
- We found a mechanism underlying efficient growth strategies of a wild rice under heterogenous nitrogen conditions and how phytohormones are involved in the mechanism.
- We improved correlative light and electron microscopy (CLEM) using light microscopes and electron microscopes, and developed array tomography for 3D image reconstruction.

### Systemic regulation of N acquisition and use in *O. longistaminata* ramets under nitrogen heterogeneity



The growth regulation strategy in limited and heterogeneous nitrogen availability



### 2021年度メンバー / FY2021 Members

**Unit Leader**  
Masami HIRAI

**Senior Technical Scientist**  
Kiminori TOYOOKA

**Technical Scientist**  
Mayuko SATO

**Expert Technician**  
Mikiko KOJIMA  
Tetsuya MORI  
Ryosuke SASAKI

**Technical Staff**  
Makoto KOBAYASHI  
Yumiko TAKEBAYASHI  
Muneo SATO  
Mayumi WAKAZAKI  
Noriko TAKEDA  
Kouji TAKANO  
Yumi GOTO

**Part-time Worker**  
Yuko SAITO  
Tomoko SUZUKI  
Chieko KOMORI  
Masami NANRI  
Toshiyo MOTOJIMA  
Kiyoko MOROHOSHI

### 主要論文 / Publications

Siriwach, R. *et al.*  
Assessment of greenhouse tomato anthesis rate through metabolomics using LASSO regularized linear regression model.  
*Front. Mol. Biosci.* **9**, 839051 (2022)

Kawai, M. *et al.*  
Regulation of ammonium acquisition and use in *Oryza longistaminata* ramets under nitrogen source heterogeneity.  
*Plant Physiol.* **188**, 2364-2376 (2022)

Hachiya, T. *et al.*  
Excessive ammonium assimilation by plastidic glutamine synthetase causes ammonium toxicity in *Arabidopsis thaliana*.  
*Nat. Commun.* **12**, 4944 (2021)



### ケミカルバイオロジー研究を加速するための 化合物ライブラリーを拡充し活用します

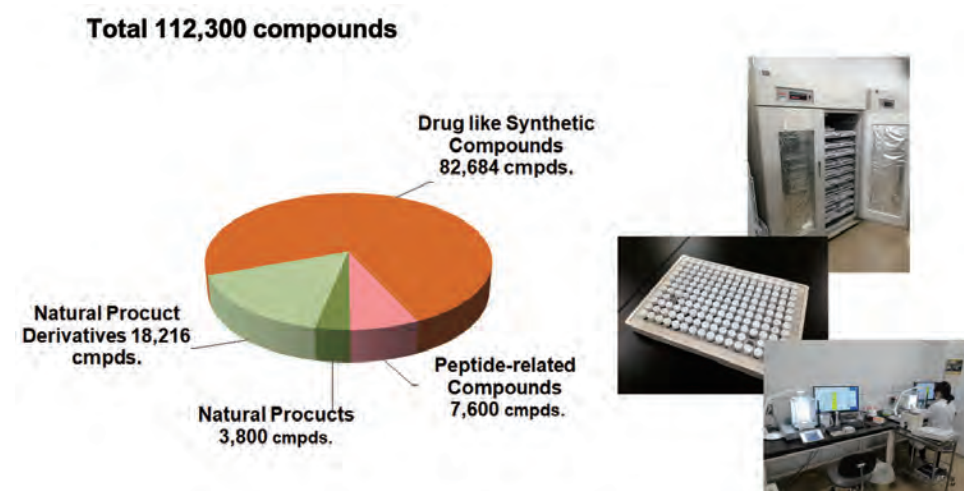
化合物ライブラリーは、ケミカルバイオロジーの研究手法を用いて生物機能制御研究、医農薬研究を推進する上で、欠くことの出来ない研究ツールである。当ユニットは、化合物ライブラリーの有効活用を目的として化合物ライブラリー基盤をベースとした連携研究を推進する。化合物ライブラリーおよび化合物情報の提供などを通じて、環境資源科学研究、ケミカルバイオロジー研究をサポートし、当該分野での連携をプロモートする。また、ケミカルバイオロジー研究グループ、天然物生合成研究ユニット等と連携して化合物ライブラリーの充実を図る。

#### 研究テーマ

- 化合物ライブラリーの有効活用
- 構造活性相関解析と化合物の構造最適化による研究推進

#### 研究成果

- 理化学研究所天然化合物バンク(NPDepo)の化合物ライブラリーから、Mint3阻害化合物を同定し、この化合物がMint3特異的にがんの転移を抑制することを明らかにした。
- 理研新領域プロジェクト(ケミカルプローブ)では、合成化学の研究者から化合物を受け入れ、化合物ライブラリーを作製し、生物活性を評価する研究者に提供した。化合物の評価結果を取りまとめて、合成化学グループと生物学グループとの橋渡しを行っている。
- 化合物ライブラリーを有効に活用するために、生物学的評価情報(NPEdia assay database)をもとに、評価目的別のライブラリーを構築した。



Chemical library of NPDepo in storage

### Expanding and using chemical libraries to accelerate chemical biology research

A chemical library is an indispensable tool to promote research on the regulation of cell functions and drug-discovery under the strategy of chemical biology. To ensure the utilization and application of the chemical library, we promote research supports for chemical biology and resource science by providing chemical compounds, their information, and structure-activity relationship analysis. Moreover, we are enriching the chemical library by cooperating with Natural Product Biosynthesis Research Unit.

#### Research Subjects

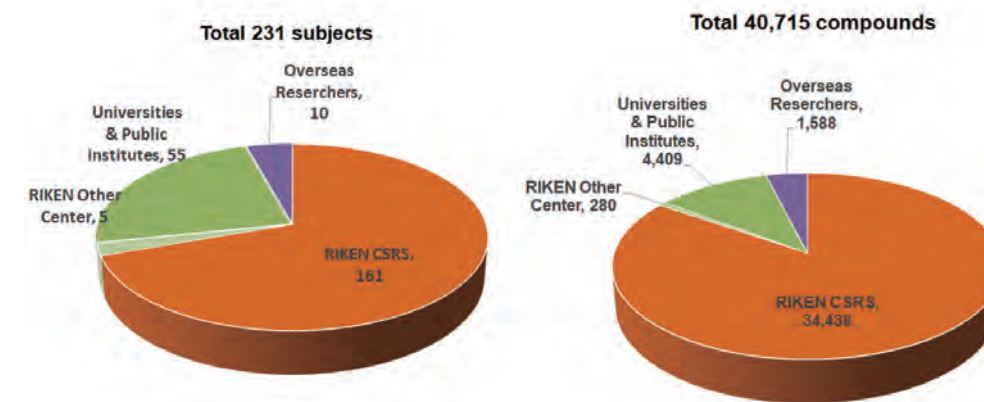
- Chemical library utilization
- Research promotion by structure-activity relationship analysis and optimization of chemical structures



ユニットリーダー / Unit Leader  
長田 裕之 農学博士  
Hiroyuki OSADA D.Agr.

#### Research Results

- From chemical library of the RIKEN Natural Product Depository (NPDepo), we identified a Mint3 inhibitor, which was found to inhibit cancer metastasis in a Mint3-specific manner.
- In the RIKEN New Fields Project (Chemical probes), we accept compounds from chemical synthesis laboratories and made chemical libraries, that were provided to screening groups. Collecting chemicals and biological activities, we are bridging between chemists and biologists in this project.
- In order to make effective use of the compound library, we constructed a library by evaluation purpose based on biological evaluation information (NPEdia assay database).



Achievement of chemical library provision



#### 2021年度メンバー / FY2021 Members

<b>Unit Leader</b> Hiroyuki OSADA	<b>Technical Staff</b> Hiroyuki HIRANO Yuta IWAI Harumi AONO
<b>Senior Scientist</b> Nobumoto WATANABE	<b>Part-time Worker</b> Akiko YOSHIOKA Junko KOBAYASHI
<b>Senior Research Scientist</b> Makoto MUROI Yasumitsu KONDOH Makoto KAWATANI	

#### 主要論文 / Publications

- Sakamoto, T. *et al.*  
Pharmacological inhibition of Mint3 attenuates tumour growth, metastasis, and endotoxic shock.  
*Commun. Biol.* **4**, 1165 (2021)
- Yoshida, J. *et al.*  
Mitochondrial complex I inhibitors suppress tumor growth through concomitant acidification of the intra- and extracellular environment.  
*iScience* **24**, 103497 (2021)
- Safizadeh, H. *et al.*  
Improving measures of chemical structural similarity using machine learning on chemical-genetic interactions.  
*J. Chem. Inf. Model.* **61**, 4156-4172 (2021)



# 創薬ケミカルバンク基盤ユニット Drug Discovery Chemical Bank Unit



## 適正な化合物管理と提供を通して、 創薬研究を支えます

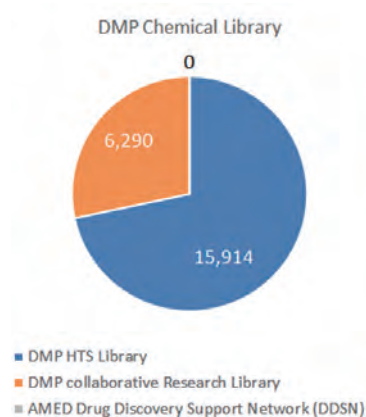
当ユニットは、創薬・医療技術基盤プログラムにおける化合物探索、構造最適化の過程で合成あるいは購入された創薬シード化合物を適正な環境下で保管管理し、それらの化合物をライブラリー化し、生物活性評価、毒性・安全性評価などの目的に応じて提供するケミカルバンク機能を担っている。化合物リソース開発研究ユニットと連携し、創薬のためにスクリーニング用化合物ライブラリーを整備して、創薬シード化合物探索基盤ユニットをはじめとする創薬研究者に提供する。また、ヒット化合物をライブラリーの中から迅速に選抜し、効率良く提供するための化合物管理データベースの構築を進めている。

### 研究成果

- スクリーニングのヒット化合物を、再評価のために提供を行った。
- 新規導入された極微量分注装置 (ECHO) に対応した化合物ライブラリーの溶液プレートを作成し、提供した。
- 化合物の購入からデータベースの登録、提供まで一貫して対応できるようになった。

### 研究テーマ

- 創薬用化合物ライブラリーの受託と保管
- 創薬スクリーニング用化合物ライブラリーの配布
- 化合物管理データベースの構築



DMP chemical library in storage

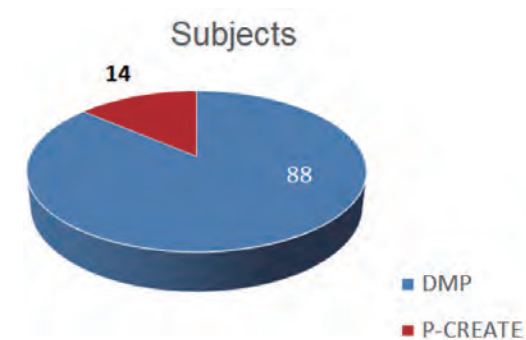


## Proper management and provision of chemical compounds to support research for drug discovery and development

This unit takes over the role of a chemical bank in the RIKEN program for Drug Discovery and Medical Technology Platforms (DMP); we store compounds synthesized or purchased in the process of exploration and structure optimization of drugs and supply them for validation of biological activity, toxicity or safety. In cooperation with the Chemical Resource Development Research Unit, we also construct and provide a chemical library for drug-discovery screening to the Seed Compounds Exploratory Unit for Drug Discovery Platform and other researchers. We have constructed the database for the management of the chemical library to provide compounds efficiently.

### Research Subjects

- Storage of chemical libraries for drug-discovery
- Provision of chemical libraries for HTS to explore drug seeds
- Construction of database for management of chemical library



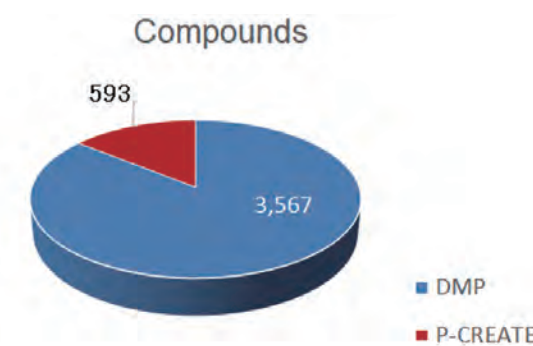
Achievement of chemical library provision



基盤ユニットリーダー / Unit Leader  
長田 裕之 農学博士  
Hiroyuki OSADA D.Agr.

### Research Results

- We provided hit compounds for re-evaluation of biological activities.
- We prepared and provided solution plates of NPDepo compound libraries for the newly introduced ultra-trace dispensing system (ECHO).
- We have started to respond to requests for provision of compounds in a consistent manner, from purchase to database registration and provision.



### 2021年度メンバー / FY2021 Members

**Unit Leader**  
Hiroyuki OSADA

**Deputy Unit Leader**  
Yasumitsu KONDOH

**Technical Staff**  
Hiroyuki HIRANO  
Yuta IWAI  
Kaori HONDA

**Part-time Worker**  
Manami MORIHASHI



# 創薬シード化合物探索基盤ユニット

## Drug Discovery Seed Compounds Exploratory Unit



### 新薬創製を目的とするシード/リード化合物を HTSにより探索します

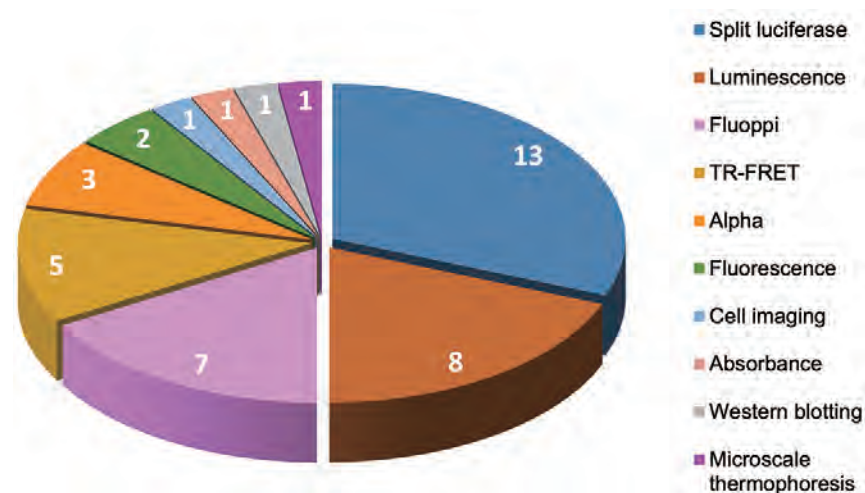
創薬シード化合物探索基盤ユニットは、創薬標的として期待される分子に作用する新しい生理活性化合物を化合物ライブラリーから大規模に探索することによって、創薬シードの同定を目指す。

#### 研究テーマ

- インビトロおよび細胞系アッセイによるハイスループットスクリーニング(HTS)
- 細胞イメージングに基づくハイコンテンツスクリーニング
- ヒト遺伝子発現による酵母の表現型変化を回復させる化合物のHTS

#### 研究成果

- 理研創薬・医療技術基盤プログラム、国立研究開発法人日本医療研究開発機構「次世代がん医療創生研究事業」および新学術領域研究「ケモテクノロジーが拓くユビキチンニューフロンティア」およびその他の共同研究において、合計42のアッセイ系を構築、HTSを実施した。それにより目的の標的分子および標的表現型に対する生理活性作用を有する化合物の同定に貢献した。
- マイクロスケール熱泳動によるハイスループット分子間相互作用解析装置を導入し、創薬・医療技術基盤プログラム内の研究テーマにおいて、標的とするタンパク質に対する結合能を指標とするハイスループットスクリーニングのための実験フローを確立した。



Classification of the methods for HTS assay systems that have been conducted in FY2021

### Discovering seed and lead compounds by HTS to develop new drugs

The Drug Discovery Seed Compounds Exploratory Unit aims to identify seed compounds for drug development, which are active on drug target molecules, through HTS of large compound libraries.



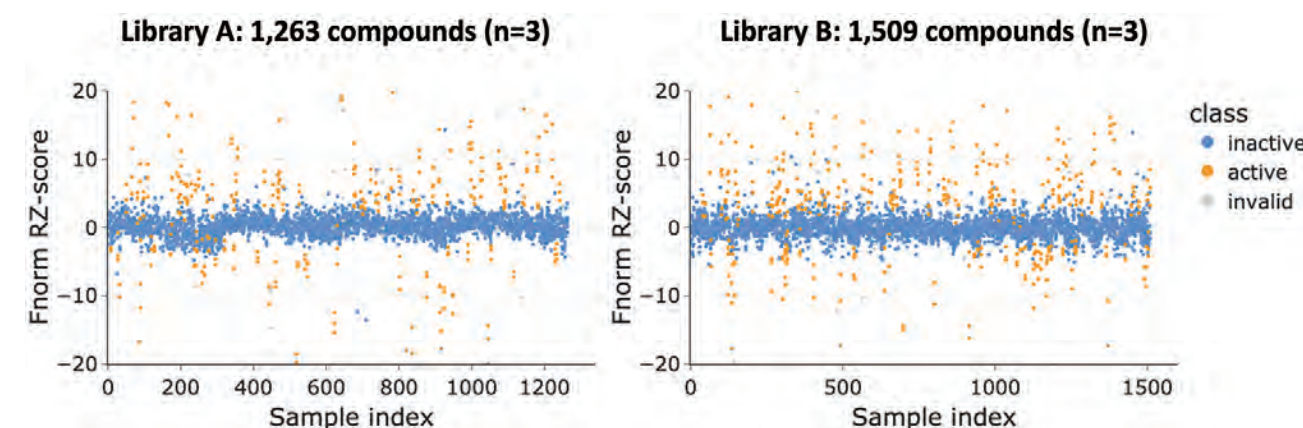
基盤ユニットリーダー / Unit Leader  
吉田 稔 農学博士  
Minoru YOSHIDA D.Agr.

#### Research Subjects

- High throughput screening (HTS) using *in vitro* and cell-based assay systems
- High content screening based on cell imaging
- HTS for compounds that recover yeast phenotypes induced by expression of human genes

#### Research Results

- We constructed assay systems and conducted HTS for a total of 42 different drug discovery themes in RIKEN DMP, AMED P-CREATE, and MEXT project New frontier for ubiquitin biology driven by chemo-technology, contributing to the identification of compounds with activity against target molecules and target phenotypes.
- We installed a high-throughput molecular interaction analysis system based on microscale thermophoresis (Dianthus NT.23PicoDuo), and established an experimental flow for detecting the compound's binding activity to target proteins in HTS themes of RIKEN DMP.



A drug screening system using microscale thermophoresis (MST) technology was constructed and used for HTS, resulting in the identification of primary hit compounds.



#### 2021年度メンバー / FY2021 Members

<b>Unit Leader</b> Minoru YOSHIDA	<b>Visiting Scientist</b> Hiroki KOBAYASHI
<b>Deputy Unit Leader</b> Akiko IDEI	<b>Technical Scientist</b> Koushiki MINO Seiji MATSUOKA Shin-ya OKAMOTO
<b>Senior Research Scientist</b> Ken MATSUMOTO	
<b>Senior Visiting Scientist</b> Kenji OGAWA	

**Technical Staff**  
Satoko MAEDA  
Junko MIKUNI  
Iku KUWAHARA  
Takeshi SONODA  
Michiru IWASHITA  
Haruna NISHIMURA  
Mari AGAWA  
Yasue ICHIKAWA  
Akiko NAKATA

Taeko WAKANA  
Toshie KAIZUKA  
Keiko MORONAGA  
Kaori SATO  
Rika KAWAMURA  
Miwa TAKAHASHI  
Saki IMAMURA  
  
**Assistant**  
Hiroko ISHIWATA

#### 主要論文 / Publications

Takayama, K.I. *et al.*  
Targeting epigenetic and posttranscriptional gene regulation by PSF impairs hormone therapy-refractory cancer growth.  
*Cancer Res.* **81**, 3495-3508 (2021)

Nakatani, K. *et al.*  
Alantolactone is a natural product that potently inhibits YAP1/TAZ through promotion of reactive oxygen species accumulation.  
*Cancer Sci.* **112**, 4303-4316 (2021)



# 創薬化学基盤ユニット Drug Discovery Chemistry Platform Unit

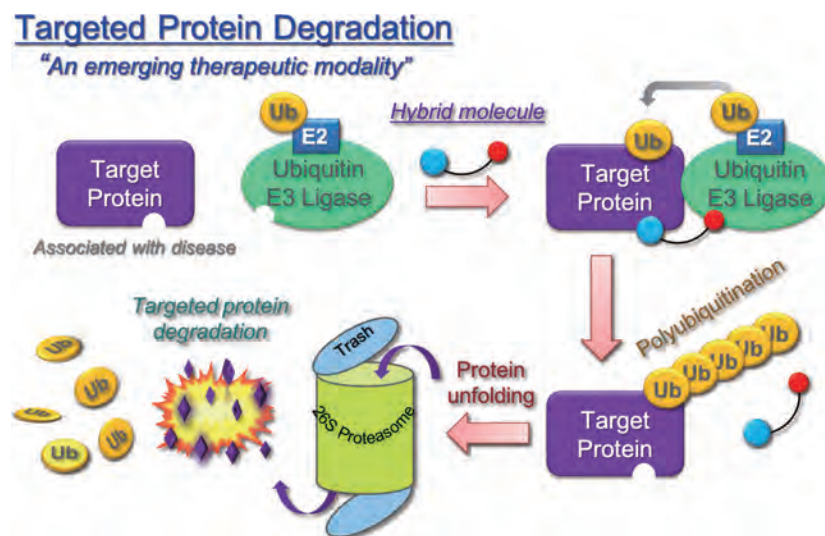


## 低分子創薬および標的蛋白分解を用いた 新薬開発を推進します

我々の研究の領域は、1) 低分子新規治療薬の開発候補品の同定、2) 標的蛋白分解を用いた中分子化合物による創薬研究、3) アカデミア研究機関の創薬研究支援、と多岐に渡っている。具体的にはヒット化合物からリード化合物、リード化合物から開発候補化合物まで、最新の有機合成化学の手法を用いて生物活性、薬物代謝、体内動態などの最適化を構造展開によって行う。また、その際に理化学研究所内に蓄積された構造生物学や in silico drug design の優れた技術を総動員して創薬の迅速化を図る。現在、主として希少疾患、顧みられない熱帯感染症、難治性の癌治療薬などの開発に取り組んでいる。

### 研究成果

- AMED革新的がん医療実用化研究事業の支援の下に抗がん剤の前臨床開発を推進中。
- AMED難治性疾患治療実用化研究研究事業の支援の下にミトコンドリア病の前臨床開発を推進中。
- AMED創薬支援推進事業「産学連携による次世代創薬AI開発」を推進中。



Targeted protein degradation

## Pursuing small molecule drug discovery and targeted protein degradation

As a part of the drug discovery efforts at RIKEN, our group's research is focused on 1) small molecule drug discovery, 2) targeted protein degradation, and 3) chemistry-related general support for the drug discovery efforts of our collaborators at various academic and governmental research institutions in Japan. We specialize on programs with novel therapeutic targets or mode of action, and strive to quickly develop structure-activity relationships on HTS hits in a wide range of therapeutic areas including rare diseases, neglected tropical diseases, and intractable cancers. While identification of a preclinical candidate is the ideal outcome, validation of novel therapeutic targets is also an important part of our efforts.

### Research Subjects

- Small molecule drug discovery and targeted protein degradation



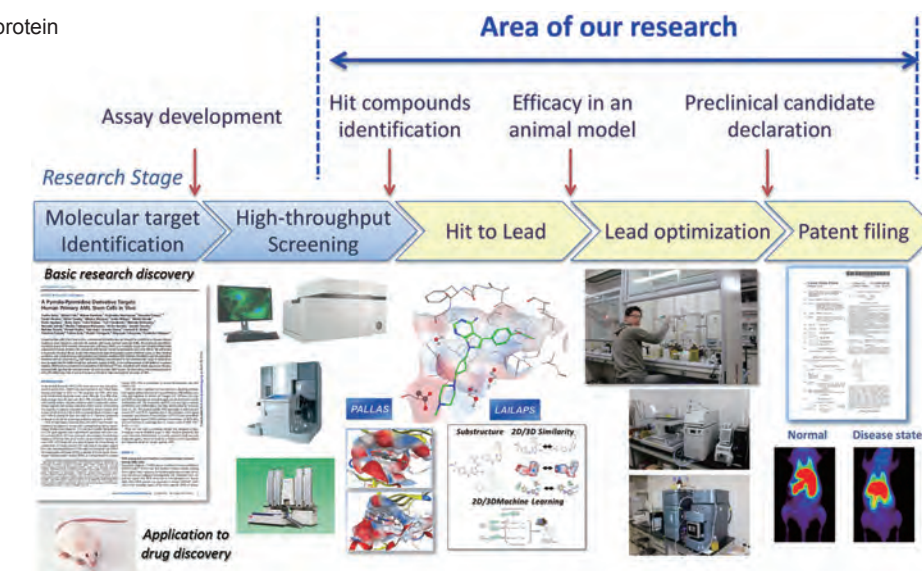
基盤ユニットリーダー / Unit Leader  
小山 裕雄 薬学博士  
Hiroo KOYAMA Ph.D.

### Research Results

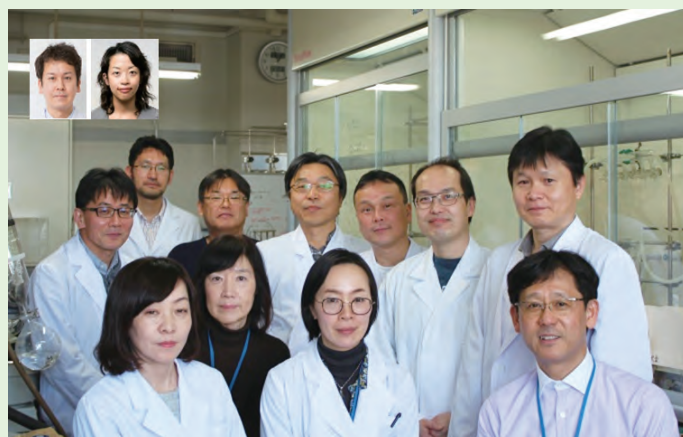
- Preclinical development of a small molecule anti-cancer drug candidate is in progress.
- Preclinical development of a small molecule rare disease drug candidate is in progress.
- Next generation drug discovery AI platform development is in progress.

### 研究テーマ

- 低分子創薬と標的蛋白分解を用いた新薬開発



Drug discovery process



### 2021年度メンバー / FY2021 Members

<b>Unit Leader</b> Hiroo KOYAMA	<b>Research Scientist</b> Katsuhiko SEKIMATA Yasuko KODA Hirokazu KUBOTA Kenichi WASHIZUKA Hirofumi YAMAMOTO	<b>Visiting Scientist</b> Takuya TASHIRO
<b>Senior Research Scientist</b> Fumiyuki SHIRAI Nobuo CHO	<b>Technical Scientist</b> Ko KIKUZATO	<b>Technical Staff</b> Rie OSAKI
<b>Senior Technical Scientist</b> Junichi KAZAMI		<b>Part-time Worker</b> Fumiko KYOTANI
		<b>Assistant</b> Chieko SHIDA

### 主要論文 / Publications

- Yamamoto, H. *et al.*  
Novel bicyclic pyrazoles as potent ALK2 (R206H) inhibitors for the treatment of fibrodysplasia ossificans progressive.  
*Bioorg. Med. Chem. Lett.* **38**, 127858 (2021)
- Nara, T. *et al.*  
The ubiquinone synthesis pathway is a promising drug target for Chagas disease.  
*PLoS ONE* **16**, e0243855 (2021)
- Tanji, K. *et al.*  
Novel tankyrase inhibitors suppress TDP-43 aggregate formation.  
*Biochem. Biophys. Res. Commun.* **537**, 85-92 (2021)



## ドイツ・マックスプランク研究所と連携して システムズケミカルバイオロジー研究を推進します

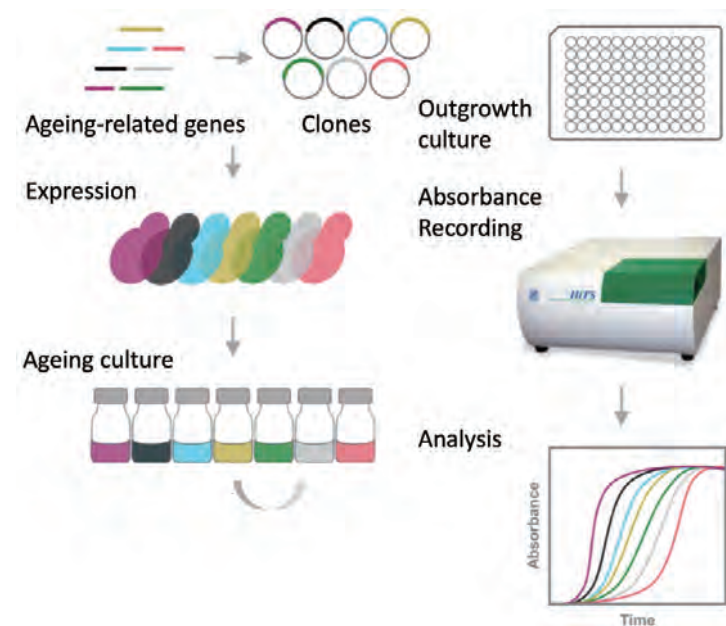
当グループでは、ドイツ・ドルトムントのマックスプランク分子生理学研究所(MPI of Mol. Physiol. ヘルベルト・ワルドマン教授のグループ)と連携して、システムズケミカルバイオロジー研究を行っている。互いのグループへ若手研究者を長期滞在させることで緊密にかつ継続した共同研究を行っている。特に連携研究で見出された化合物の細胞内標的の同定を主な解析テーマとして研究を進めている。

### 研究テーマ

- 生理活性物質の細胞内標的の同定
- 動物細胞に影響を与える小分子化合物の探索と解析
- 新規分子標的の開拓とそれらの機能解析研究

### 研究成果

- GlutipyranがGLUTsを標的とし、抗腫瘍効果を示すことを明らかにした。
- 酵母を用いた加齢関連タンパク質のスクリーニングから、慢性寿命(CLS)を延長するタンパク質を同定した。
- ビタミンD3ラクトンが脂肪酸の $\beta$ 酸化を触媒するミトコンドリア酵素HADHAと結合しカルニチンの生合成を抑制することを明らかにした。



Screening for ageing-related proteins in chronological life span assay

## Proceeding the research of systems chemical biology in collaboration with Max Planck Institute in Germany

In collaboration with a group of Max Planck Institute (MPI) of Molecular Physiology (group of Prof. Herbert Waldmann), Dortmund, Germany, we perform a chemical biology study. We exchange young researchers from each other for tight and continuous collaboration.

### Research Subjects

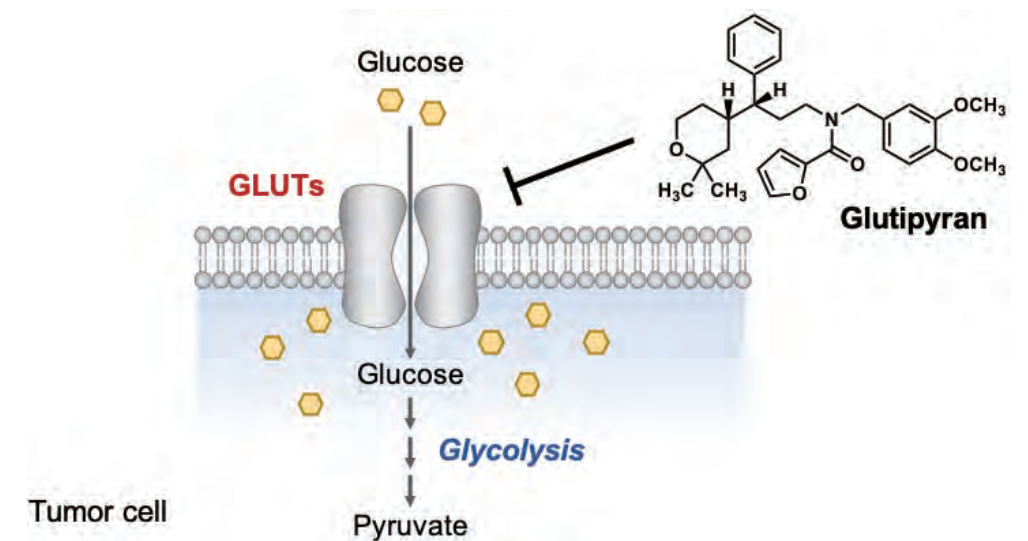
- Target identification of bioactive compounds
- Screening for small molecules with effects on animal cells and analyses of their mechanisms of action
- Mining and functional analyses of molecular targets



グループディレクター / Group Director  
長田 裕之 農学博士  
Hiroyuki OSADA D.Agr.

### Research Results

- We demonstrated that glutipyran targets GLUTs, thereby inhibiting tumor growth.
- We identified proteins that extended yeast chronological life span (CLS) from a screen of ageing-related proteins in yeast.
- We elucidated that Lactone-vitamin D3 selectively binds to HADHA, a mitochondrial enzyme that catalyzes  $\beta$ -oxidation of long-chain fatty acids, and inhibits carnitine synthesis.



Glutipyran is a novel broad-spectrum GLUT inhibitor.



### 2021年度メンバー / FY2021 Members

**Group Director**  
Hiroyuki OSADA

**Senior Research Scientist**  
Makoto MUROI

### 主要論文 / Publications

Kawatani, M. *et al.*  
Identification of a small-molecule glucose transporter inhibitor, glutipyran, that inhibits cancer cell growth.  
*ACS Chem. Biol.* **16**, 1576-1586 (2021)

Lee, J. W. *et al.*  
Screening of selected ageing-related proteins that extend chronological life span in yeast *Saccharomyces cerevisiae*.  
*Sci. Rep.* **11**, 24148 (2021)

Mendoza, A. *et al.*  
Controlled lipid  $\beta$ -oxidation and carnitine biosynthesis by a vitamin D metabolite.  
*Cell Chem. Biol.* **29**, 660-669 (2022)



# バイオプローブ応用研究ユニット Bioprobe Application Research Unit

R

## 細胞増殖に影響を与える小分子を マックスプランク研究所と連携して探索します

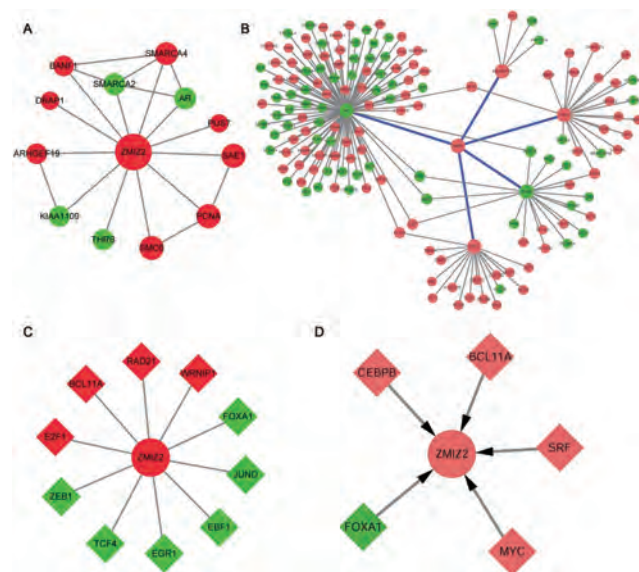
マックスプランク分子生理学研究所 (MPI of Mol. Physiol. ヘルベルト・ワルドマン教授のグループ) と連携し、細胞増殖の基本的な仕組みである細胞周期制御機構をケミカルバイオロジー技術で解析する。例えば、理研から天然化合物ライブラリーをMPIに送り、MPIでは細胞分裂を興味深い状態で停止させる因子を探索し、理研はその化合物に結合するタンパク質因子を同定して作用解析を行う。あるいはMPIの化合物ライブラリーを理研のハイスループット系に供し、細胞周期調節因子阻害剤を見出し、MPIでその詳細な解析を行うといった、化合物・情報・技術の交換を密にした共同研究を行っている。細胞周期調節因子に働く小分子化合物は、その因子の役割を明らかにすることができるだけでなく、がんなどの細胞増殖異常に起因する疾病の分子標的治療薬に応用することが可能である。

### 研究テーマ

- 細胞増殖に影響を与える小分子化合物の探索と解析
- バイオプローブの標的分子同定
- 新たな分子標的開拓とそれらの阻害剤探索系開発研究

### 研究成果

- 過酸化脂質を減らす酵素、GPX4阻害剤の共存で細胞毒性が上昇する物質 NPD4928を見出し、フェロトローシスを抑制するタンパク質FSP1を標的とすることによる作用であることを明らかにした。
- トリプルネガティブ乳がん(TNBC)でZMIZ2が高発現していることを見出し、それがTNBCの予後が悪いことに関連している事を見出した。
- 漢方薬Danshenおよびその主要成分が、アミロイドβ42の細線維化、PC12細胞やショウジョウバエへの毒性を回復することを見出し、アルツハイマー病治療への可能性を示した。



ZMIZ2-related protein-protein interaction (PPI) networks and transcription factor regulatory networks

## Identification of small molecules with effects on cell growth in collaboration with Max Planck Institute in Germany

In collaboration with a group of Max Planck Institute (MPI) of Molecular Physiology (the group of Prof. Herbert Waldmann), we study the cell cycle control through the identification of small-molecule inhibitors of the proteins that have an important role for the progression of cell division. We propose the collaboration of these two groups by taking the merits of both different approaches by frequently exchanging materials, technologies, and information. For example, after sending compounds of RIKEN NPDepo chemical library to MPI, the MPI group will screen for compounds that arrest cell division with interesting phenotypes. Then we will analyze the mechanism of action of the compounds by identifying the target proteins of the compounds. Oppositely, the MPI group will provide their compounds for the screening by the high throughput system of us. The isolated interesting compounds will be deeply analyzed by the MPI cell biology group.

### Research Subjects

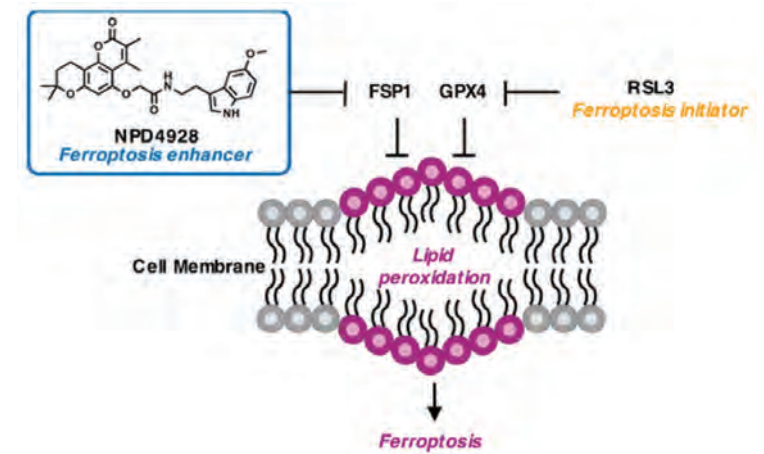
- Screening for small molecules with effects on cell growth and analyses of their mechanism of action
- Identification of molecular targets of bioprobes
- Mining of novel molecular targets and developments of their ligand isolation system



ユニットリーダー / Unit Leader  
渡邊 信元 理学博士  
Nobumoto WATANABE D.Sci.

### Research Results

- We identified a compound, NPD4928 whose cytotoxicity is enhanced by the inhibitor of lipid peroxides reducing protein GPX4, and found that NPD4928 targets ferroptosis suppressor protein 1 (FSP1).
- We found that ZMIZ2 is upregulated in TNBC tissues and is associated with its poor prognosis.
- We found that Chinese traditional medicine Danshen and its major components reduces the fibrillation of amyloid beta protein (Aβ42), and rescues the effect of Aβ42 on PC12 cells and Drosophila melanogaster, showing the therapeutic potential of Danshen for AD patients.



NPD4928 targets ferroptosis suppressor protein 1 (FSP1) and enhances the sensitivity of various cancer cells to lipid peroxides reducing enzyme GPX4 inhibitors.



### 2021年度メンバー / FY2021 Members

**Unit Leader**  
Nobumoto WATANABE

**Senior Research Scientist**  
Makoto KAWATANI

**Technical Staff**  
Emiko SANADA

**International Program Associate**  
Ziyu LIU  
Xintong LIU

### 主要論文 / Publications

Yoshioka, H. *et al.*  
Identification of a small molecule that enhances ferroptosis via inhibition of FSP1.  
*ACS Chem. Biol.* **17**, 483-491 (2022)

Zou, X. *et al.*  
ZMIZ2 promotes the development of triple-receptor negative breast cancer.  
*Cancer Cell Int.* **22**, 52 (2022)

Tan, F.H.P. *et al.*  
Alleviatory effects of Danshen, Salvianolic acid A and Salvianolic acid B on PC12 neuronal cells and Drosophila melanogaster model of Alzheimer's disease.  
*J. Ethnopharmacol.* **279**, 114389 (2021)



相互ネットワーク形成により  
ケミカルバイオロジー研究を推進します

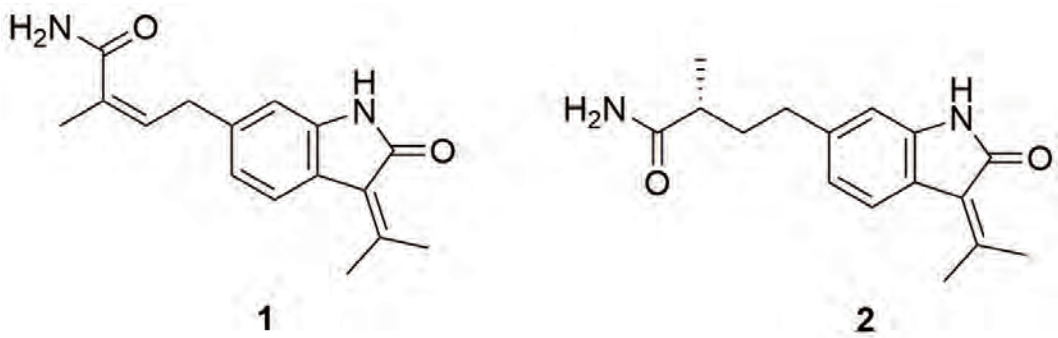
当ユニットは、韓国生命工学研究院 (KRIBB) の抗がん物質研究団 (研究団長・Jong Seog Ahn) と連携し、微生物由来の生理活性物質に関する総合的研究を共同で行っている。新規物質の探索、単離、構造解析などの化学的研究を出発点として、生合成、生物活性評価、作用機作解析などの生物学的研究に至るケミカルバイオロジー研究を通して、創薬シードの創出を目指す。互いの研究員を交換 (長期滞在) することにより、人的ネットワークの形成も促進する。

研究テーマ

- 生物活性物質の作用標的同定
- 微生物由来の新規生物活性物質の探索
- 微生物二次代謝産物の生合成機構の解明

研究成果

- *Streptomyces* 由来のオキシンドール誘導体である RK-270D および E は、抗血管新生阻害作用を有することを示した。
- 神経保護活性を有するチオラクトミド及び N-アセチルホモシステインチオラクトンを見出した。



The structure of oxindoles, RK-270D (1) and E (2)

Formation of mutual network and  
promotion of chemical biology study

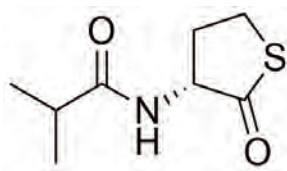
Our unit is collaborating with Anticancer Agent Research Center of KRIBB directed by Dr. Jong Seog Ahn on the integrative research of bioactive compounds derived from microorganisms. The goal of this joint team is the discovery of drug candidate compounds through the chemical biology research from the chemical studies such as screening, isolation and structure determination to the biological studies such as biosynthesis, evaluation of biological activity, and the understanding of the mechanism of action. Exchange and long-term stay of researchers will promote the formation of a human network.

Research Subjects

- Target identification of bioactive compounds
- Screening and isolation of novel bioactive microbial products
- Understanding of biosynthetic mechanism of microbial secondary metabolites

Research Results

- We found that RK-270D and E, an oxindole derivative from *Streptomyces* sp., have anti-angiogenic activity.
- We found thiolactomide and N-acetyl homocysteine thiolactone which have neuroprotective activity.



The structure of thiolactomide



2021年度メンバー / FY2021 Members

**Unit Leader**  
Shunji TAKAHASHI

**Postdoctoral Researcher**  
Katsuyuki SAKAI

主要論文 / Publications

Jang, J.-P. *et al.*  
RK-270D and E, oxindole derivatives from *Streptomyces* sp. with anti-angiogenic activity.  
*J. Microbiol. Biotechnol.* **32**, 1-10 (2022)

Jang, J.-P. *et al.*  
Thiolactomide: A new homocysteine thiolactone derivative from *Streptomyces* sp. with neuroprotective activity.  
*J. Microbiol. Biotechnol.* **31**, 1667-1671 (2021)



2022年度 組織図 FY 2022 Organization

センター長 / Director 斉藤 和季 / Kazuki SAITO		副センター長 / Deputy Director 白須 賢 / Ken SHIRASU 侯 召民 / Zhaomin HOU 袖岡 幹子 / Mikiko SODEOKA 近藤 昭彦 / Akihiko KONDO	特別顧問 / Senior Advisor 篠崎 一雄 / Kazuo SHINOZAKI
植物免疫研究グループ / Plant Immunity Research Group		白須 賢 / Ken SHIRASU	
統合メタボロミクス研究グループ / Metabolomics Research Group		斉藤 和季 / Kazuki SAITO	
先進機能触媒研究グループ / Advanced Catalysis Research Group		侯 召民 / Zhaomin HOU	
触媒・融合研究グループ / Catalysis and Integrated Research Group		袖岡 幹子 / Mikiko SODEOKA	
ケミカルゲノミクス研究グループ / Chemical Genomics Research Group		吉田 稔 / Minoru YOSHIDA	
合成ゲノミクス研究グループ / Synthetic Genomics Research Group		松井 南 / Minami MATSUI	
代謝システム研究チーム / Metabolic Systems Research Team		平井 優美 / Masami HIRAI	
メタボローム情報研究チーム / Metabolome Informatics Research Team		有田 正規 / Masanori ARITA	
環境代謝分析研究チーム / Environmental Metabolic Analysis Research Team		菊地 淳 / Jun KIKUCHI	
植物ゲノム発現研究チーム / Plant Genomic Network Research Team		関 原明 / Motoaki SEKI	
細胞機能研究チーム / Cell Function Research Team		杉本 慶子 / Keiko SUGIMOTO	
植物共生研究チーム / Plant Symbiosis Research Team		林 誠 / Makoto HAYASHI	
機能有機合成化学研究チーム / Advanced Organic Synthesis Research Team		ラウレアン・イリエシュ / Laurean ILIES	
グリーンナノ触媒研究チーム / Green Nanocatalysis Research Team		山田 陽一 / Yoichi YAMADA	
生体機能触媒研究チーム / Biofunctional Catalyst Research Team		中村 龍平 / Ryuhei NAKAMURA	
分子リガンド標的研究チーム / Molecular Ligand Target Research Team		チャールズ・ブーン / Charles M. BOONE	
バイオ生産情報研究チーム / Bioproductivity Informatics Research Team		持田 恵一 / Keiichi MOCHIDA	
バイオ高分子研究チーム / Biomacromolecules Research Team		沼田 圭司 / Keiji NUMATA	
バイオプラスチック研究チーム / Bioplastic Research Team		阿部 英喜 / Hideki ABE	
細胞生産研究チーム / Cell Factory Research Team		近藤 昭彦 / Akihiko KONDO	
分子生命制御研究チーム / Molecular Bioregulation Research Team		萩原 伸也 / Shinya HAGIHARA	
植物脂質研究チーム / Plant Lipid Research Team		中村 友輝 / Yuki NAKAMURA	
植物化学遺伝学研究チーム / Plant Chemical Genetics Research Team		岡本 昌憲 / Masanori OKAMOTO	
適応制御研究ユニット / Dormancy and Adaptation Research Unit		瀬尾 光範 / Mitsunori SEO	
環境応答研究ユニット / Environmental Response Research Unit		申 怜 / Ryoung SHIN	
天然物合成研究ユニット / Natural Product Biosynthesis Research Unit		高橋 俊二 / Shunji TAKAHASHI	
理研 - KRIBB 連携研究ユニット / RIKEN-KRIBB Joint Research Unit		高橋 俊二 / Shunji TAKAHASHI	
創薬・医療技術基盤連携部門 / Drug Discovery Platforms Cooperation Division		吉田 稔 / Minoru YOSHIDA	
創薬ケミカルバンク基盤ユニット / Drug Discovery Chemical Bank Unit		長田 裕之 / Hiroyuki OSADA	
創薬シード化合物探索基盤ユニット / Drug Discovery Seed Compounds Exploratory Unit		吉田 稔 / Minoru YOSHIDA	
創薬化学基盤ユニット / Drug Discovery Chemistry Platform Unit		小山 裕雄 / Hiroo KOYAMA	
技術基盤部門 / Technology Platform Division		袖岡 幹子 / Mikiko SODEOKA	
分子構造解析ユニット / Molecular Structure Characterization Unit		越野 広雪 / Hiroyuki KOSHINO	
生命分子解析ユニット / Biomolecular Characterization Unit		堂前 直 / Naoshi DOHMAE	
質量分析・顕微鏡解析ユニット / Mass Spectrometry and Microscopy Unit		平井 優美 / Masami HIRAI	
化合物リソース開発研究ユニット / Chemical Resource Development Research Unit		長田 裕之 / Hiroyuki OSADA	

寄附金募集 Request for donations

SDGsへの貢献に向けた環境資源科学研究及び研究者育成支援に関する寄附金

研究者の研究活動支援、国内外の研究者の交流促進、大学院生への教育プログラムの構築と提供等により研究者の育成を行い、世界に先駆けて「環境資源科学」という新しい学問分野の確立を目指します。皆様の温かいご支援・ご協力をお願い申し上げます。

募集期間：2021年1月12日 - 2025年3月31日

特典：センターホームページへの芳名の掲載  
本センターが開催するイベント等のご案内  
センター作成のオリジナルグリーティングカードの進呈

Donations to support sustainable resource science research and researcher development to contribute to the SDGs

we will support the research activities of researchers, promote exchanges between domestic and international researchers, and develop researchers by building and providing educational programs for graduate students, and through these efforts, we will establish a world-first academic field of "sustainable resource science"

Donation call duration: January 12, 2021 - March 31, 2025

Privileges: Donors' names on the Center's website  
Direct information about Center's events  
Original greeting cards by the Center